

ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА КУБАНИ

научно-практический журнал

Наименование издания:

«Инновационная медицина Кубани»

Учредитель и издатель:

ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Адрес учредителя и издателя:

350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Адрес редакции:

350086, Краснодар, ул. Российская, 140, тел. (861) 252-83-34, imk-journal@mail.ru

Журнал «Инновационная медицина Кубани» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 09.12.2015 г.

Регистрационный номер:

Эл № ФС77-83025 от 31 марта 2022 г.

Периодичность издания:

4 раза в год

Ответственный редактор:

С.А. Шевчук imk-journal@mail.ru

Редактор, переводчик:

Н.В. Кравченко kkb1research@miackuban.ru

Цена свободная

Сайт

<https://www.innovmedkub.ru>

Редакция журнала сообщает, что в издании соблюдаются принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee on Publication Ethics – COPE). Ответственность за достоверность информации в рекламных материалах несут рекламодатели.

Журнал включен в национальную информационно-аналитическую систему – Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) и зарегистрирован в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, лицензионный договор № 444-08/2016

Инновационная медицина Кубани

Научно-практический журнал

Том 10, № 1

2025

DOI: 10.35401/2541-9897

Главный редактор:

В.А. Порханов – д. м. н., проф., акад. РАН, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (НИИ – ККБ № 1), Краснодар, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Дж. Колиакос, д. м. н., проф., Университет Аристотеля в Салониках, Салоники, Греция

Дж. Бионди-Зоккаи, д. м. н., проф., Римский университет «Сапиенца», Латина, Италия

А.А. Авагимян, к. м. н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Армения

А. Пиччиариелло, д. м. н., проф., Университет им. Альдо Моро в Бари, Бари, Италия

Ж. Лиу, д. м. н., проф., Китайская академия медицинских наук и Медицинский колледж Пекинского союза, Пекин, Китай

Ж. Массард, д. м. н., проф., Люксембургский университет, Люксембург, Люксембург

Г. Варела, д. м. н., проф., Институт биомедицинских исследований Саламанки, Саламанка, Испания

П. Филосо, д. м. н., проф., Туринский университет, Турин, Италия

Н.В. Погосова, д. м. н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, Российская Федерация

М. Риццо, д. м. н., проф., Университет Палермо, Палермо, Италия

Н. Мохаммадифард, д. м. н., Исфаханский университет медицинских наук, Исфахан, Иран

М. Шейбани, д. фарм. н., Иранский университет медицинских наук, Тегеран, Иран

Е.Д. Космачева, д. м. н., проф., заместитель главного врача, НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

Е.И. Зяблова, д.м.н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

Г.Г. Музлаев, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

А.А. Афаунов, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

А.А. Воротников, д. м. н., проф., Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

А.Н. Блаженко, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Е.В. Болотова, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

М.А. Барабанова, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

Н.Е. Иванова, д. м. н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

А.А. Грицкевич, д. м. н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Российская Федерация

М.И. Коган, д. м. н., проф., Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

В.Л. Медведев, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

В.В. Голубцов, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

А.В. Поморцев, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

И.М. Быков, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Ю.П. Малышев, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

В.А. Жихарев, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

М.И. Быков, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

А.Г. Барышев, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

Л.В. Шульженко, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

К.О. Барбухатти, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

А.Н. Федорченко, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

Е.Ф. Филиппов, д. м. н., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

В.В. Ткачев, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

И.С. Поляков, к. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

В.П. Леонов, к. т. н., доцент, научный центр «Биостатистика», Анапа, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.А. Бокерия, д. м. н., проф., акад. РАН, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

И.И. Затевахин, д. м. н., проф., акад. РАН, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

С.Ф. Гончаров, д. м. н., проф., акад. РАН, Всероссийский центр медицины катастроф «Защита», Москва, Российская Федерация

М.Ш. Хубутия, д. м. н., проф., акад. РАН, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

И.Н. Пронин, д. м. н., проф., член-корр. РАН, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация

В.Е. Сеницын, д. м. н., проф., Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

П.К. Яблонский, д. м. н., проф., Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

П.В. Царьков, д. м. н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

В.Д. Паршин, д. м. н., проф., член-корр. РАН, Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

И.Е. Тюрин, д. м. н., проф., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

С.Н. Алексеенко, д. м. н., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Р. Флорес, д. м. н., проф., Больница Маунт Синай, Нью-Йорк, США

П. Голдстроу, д. м. н., проф., Королевская больница Бромптона, Национальный институт лечения заболеваний сердца и легких, Лондон, Великобритания

Журнал включен ВАК РФ в Перечень ведущих научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

Journal title:
Innovative Medicine of Kuban

Founder and publisher:
Scientific Research Institute –
Ochapovsky Regional Clinical
Hospital No. 1, Ministry
of Health of Krasnodar Region

Address: ulitsa 1 Maya 167,
Krasnodar, 350086, Russian
Federation

Editorial office:
ulitsa Rossiyskaya 140,
Krasnodar, 350086, Russian
Federation
Phone: +7 (861) 252-83-34,
imk-journal@mail.ru

Innovative Medicine of Kuban
was registered in the Federal
Service for Supervision of
Communications, Information
Technology and Mass Media
on December 9, 2015

Registration number:
El No. FS77-83025
dated March 31, 2022
Published quarterly

Executive editor:
Svetlana A. Shevchuk
imk-journal@mail.ru

Editor, translator:
Nina V. Kravchenko
kbb1research@miackuban.ru

Website:
<https://www.innovmedkub.ru>

The Editorial Board of the Innovative Medicine of Kuban follows the principles and standards of Committee on Publication Ethics (COPE).
The advertisers are responsible for the accuracy of any advertising information.
The Journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI) and registered in the Scientific Electronic Library eLIBRARY.RU, the license agreement No. 444-08/2016.

Innovative Medicine of Kuban

Innovatsionnaya meditsina Kubani

Scientific and Practical Journal

Vol. 10 No. 1

2025

DOI: 10.35401/2541-9897

Editor in Chief:

Vladimir A. Porhanov, Professor, Dr. Sci. (Med.),
Member of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute –
Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

George Koliakos, Dr. Sci. (Med.), Professor, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
Giuseppe Biondi-Zoccai, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sapienza University of Rome, Latina, Italy
Ashot A. Avagimyan, Cand. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia
Arcangelo Picciariello, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy
Zheng Liu, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China
Gilbert Massard, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Luxembourg, Luxembourg
Gonzalo Varela, Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute for Biomedical Research of Salamanca, Salamanca, Spain
Pier L. Filosso, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Turin, Turin, Italy
Nana V. Pogossova, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation
Manfredi Rizzo, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Palermo, Palermo, Italy
Noushin Mohammadifard, Dr. Sci. (Med.), Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Mohammad Sheibani, Dr. Sci. (Pharm.), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Elena D. Kosmacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Elena I. Zyblov, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Gerasim G. Muzlaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Asker A. Afaunov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Alexander A. Vorotnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation
Alexander N. Blazhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Marianna A. Barabanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

EDITORIAL COUNCIL

Leo A. Bockeria, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation
Igor I. Zatevakhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
Sergey F. Goncharov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Russian Academy of Sciences, All-Russian Centre for Disaster Medicine "Zaschita", Moscow, Russian Federation
Mogeli Sh. Khubutia, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation
Igor N. Pronin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russian Federation
Valentin E. Sinitsyn, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Natalya E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation
Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Professor, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation
Mikhail I. Kogan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
Vladimir L. Medvedev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Vladislav V. Golubtsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Alexey V. Pomortsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Iliya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Yuriy P. Malyshev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Vasily A. Zhikharev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Mikhail I. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Aleksandr G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Kirill O. Barbukhatty, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Alexey N. Fedorchenko, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Evgeny F. Filippov, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Vyacheslav V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Vasily P. Leonov, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Scientific Center "Biostatistika", Anapa, Russian Federation

Petr K. Yablonskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation
Petr V. Tsarkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
Vladimir D. Parshin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation
Igor E. Tyurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation
Sergey N. Alekseenko, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Raja M. Flores, Dr. Sci. (Med.), Professor, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA
Peter Goldstraw, Dr. Sci. (Med.), Professor, Royal Brompton Hospital, National Heart and Lung Institute, London, United Kingdom

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals and Publications in which the main scientific results, doctoral dissertations, and PhD theses should be published.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Р.А. Ибадов, Ш.М. Алиев, С.Х. Ибрагимов, С.П. Эргашев

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: РОЛЬ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ И ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ 7

К.И. Попандопуло, А.В. Восколупов, С.Б. Базлов, И.К. Попандопуло, В.С. Грошинин, А.А. Родригес

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО СПОСОБА ФИКСАЦИИ СИНТЕТИЧЕСКОГО ЭНДОПРОТЕЗА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОЙ ПРЕПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ С ПАХОВЫМИ ГРЫЖАМИ 17

Р. Рамеш, А. Суббиях, С. Айаппан, С. Рамеш

ЧТО СКРЫВАЕТСЯ ЗА ЛЕЙКОАРЕОЗОМ? УГЛУБЛЕННОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОМ МУЛЬТИВОКСЕЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ 27

А.Н. Катрич, С.В. Польшиков, М.Л. Муханов, О.О. Хахалина, Р.Н. Оксюзян, Н.Г. Велигурова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА В УСЛОВИЯХ ПРИЕМНОГО ОТДЕЛЕНИЯ 34

Н.Д. Муратова, Г.С. Бабаджанова, Н.А. Уринбаева, Д.Д. Эшонходжаева

ВЛИЯНИЕ МИОКАРДИТА ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ 42

Ю.Ю. Стефанова, Н.В. Порханова, Р.А. Мурашко, С.В. Тимофеева, А.Ю. Максимов, В.А. Порханов

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ НЕКОТОРЫХ МИКРОРНК В ОБРАЗЦАХ ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ МЕЛАНОМА КОЖИ 49

М.А. Хомидов, Е.Ю. Златник, И.А. Новикова, Д.А. Харатегзов, И.А. Лейман, Т.Г. Айрапетова,

О.Н. Статешный, А.Г. Милакин, Э.А. Мирзоян, К.Д. Иозефи, А.А. Антонян, Э.К. Алексеев

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК 56

О.А. Ценева, Е.В. Моисеенкова, Д.А. Дорошенко, С.В. Михайлулов, В.Д. Аносов, М.А. Хоконов, В.Т. Корошвили

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АНАТОМИИ И ЭХОСЕМИОТИКИ МЕСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ НЕКРОТИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ 63

И.С. Шорманов, М.В. Косенко, Д.Н. Щедров, Х.А. Соколова, С.А. Жигалов, А.С. Соловьев, М.И. Азизов

МОДУЛЯЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО СТРЕСС-ОТВЕТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ РАДИКАЛЬНОЙ НЕФРЭКТОМИИ КАК ОСНОВА НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ СТРАТЕГИИ 71

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Д.Б. Туляганов, М.А. Хашимов, Б.И. Шукуров, Ж.Б. Яров, Ф.К. Гуломов, М.А. Хомидов

ЭКСТРЕННАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ СО СТЕНТИРОВАНИЕМ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ОПУХОЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ 79

А.А. Андреев, А.А. Глухов, А.В. Горлунов, А.Ю. Лаптиёва, А.П. Остроушко

КЛИНИКА ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА ПРИ АГЕНЕЗИИ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА 86

ОБЗОРЫ

Ф.К. Фармавати, Д.В.А. Нурвахид, Т.А. Прадхеа, Р. Фитриаса, Х.Х. Аррахми, М.Ф. Ильяс, Ф.Т. Нур

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ С АЛГОРИТМАМИ НЕЙРОННОЙ СЕТИ В ДИАГНОСТИКЕ АСТРОЦИТОМЫ У ДЕТЕЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР 93

А.А. Авагимян, М. Шейбани, А.И. Трофименко, Е.Е. Лысов, Ф.М. Хамидова, А.З. Азнаурян, Л.М. Сукиасян, К.Т. Саакян, Т.Р. Геворгян, М.Р. Татоян, Г.Л. Мкртчян, Г.Л. Мелтонян, А.Р. Петросян, Л.А. Мартемьянова, Р.Р. Петросян, О.И. Уразова, Н.В. Погосова, Н. Саррафзадеган

ПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (ЧАСТЬ 2) 101

В.Ж. Кудабоева, А.Т. Маншарипова, Л.В. Шульженко, Г.С. Краснов, И.В. Першуков

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ
NO-CODE-ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ МЕНЕДЖМЕНТА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ
ГЕРИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ОСНОВЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ 110

С.К. Логинова, Ш.Ш. Фатуллоева, Г.Р. Дечев, Д.А. Максимкин

РОЛЬ ВНУТРИСОСУДИСТЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЧРЕСКОЖНОГО
КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ С БИФУРКАЦИОННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СТВОЛА
ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ 119

Ю.В. Быков, А.Н. Обедин, А.А. Муравьева, О.В. Зинченко

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ АСТМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 128

М.В. Карибова, С.В. Кручинова, В.А. Шварц, М.Н. Гендугова, Е.Д. Космачева

СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ 136

Е.Н. Плехотина, Т.Н. Белоусова, Е.В. Брянцев, О.В. Чаплыгина

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АФЕРЕЗ ПРИ РАННЕМ РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ 144

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Ravshan A. Ibadov, Sherzod M. Aliev, Sardor Kh. Ibragimov, Suhrob P. Ergashev**
OPTIMIZING MITRAL VALVE REPLACEMENT OUTCOMES: THE ROLE OF GOAL-DIRECTED HEMODYNAMIC AND FLUID THERAPY IN THE PERIOPERATIVE PERIOD 7
- Konstantin I. Popandopulo, Alexander V. Voskolupov, Sergey B. Bazlov, Ivan K. Popandopulo, Vitalii S. Groshilin, Alisa A. Rodrigues**
RESULTS OF USING A NEW METHOD OF MESH FIXATION DURING TRANSABDOMINAL PREPERITONEAL INGUINAL HERNIA REPAIR 17
- Ragitha Ramesh, Arunan Subbiah, Senthilkumar Aiyappan, Sabari Ramesh**
BEYOND THE SURFACE: DELVING DEEPER INTO LEUKOARAIOSIS WITH MULTIVOXEL MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY 27
- Aleksey N. Katrich, Sergey V. Polshikov, Mikhail L. Mukhanov, Oksana O. Khakhalina, Raisa N. Oksuzyan, Natalia G. Veligurova**
ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC RADIOLOGY METHODS EFFECTIVENESS IN ACUTE APPENDICITIS DIAGNOSIS IN THE EMERGENCY DEPARTMENT 34
- Nigora Ju. Muratova, Guldjahan S. Babadjanova, Nilufar A. Urinbaeva, Dildora Ju. Eshonkhodjaeva**
IMPACT OF VIRAL MYOCARDITIS ON THE COURSE OF PREGNANCY AND DELIVERY 42
- Julia Ju. Stefanova, Natalya V. Porhanova, Roman A. Murashko, Sofia V. Timofeeva, Aleksey Yu. Maksimov, Vladimir A. Porhanov**
ANALYSIS OF MICRORNA EXPRESSION IN SPECIMENS FROM PATIENTS WITH CUTANEOUS MELANOMA 49
- Mekhrullokhodzha A. Khomidov, Elena Y. Zlatnik, Inna A. Novikova, Dmitriy A. Haragezov, Igor A. Lejman, Tamara G. Ayrapetova, Oleg N. Stateshnyy, Anton G. Milakin, Ellada A. Mirzoyan, Kristian D. Yozefi, Arthur A. Antonyan, Eduard K. Alekseev**
CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH SMALL CELL LUNG CANCER IN PRESENCE AND ABSENCE OF CIRCULATING TUMOR CELLS 56
- Olga A. Tseneva, Elena V. Moiseenkova, Dmitriy A. Doroshenko, Sergei V. Mikhailusov, Viktor D. Anosov, Muhamed A. Hokonov, Vadim T. Koroshvili**
FEATURES OF ULTRASONOGRAPHIC ANATOMY AND MANIFESTATIONS OF LOCAL COMPLICATIONS IN ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS 63
- Igor S. Shormanov, Maxim V. Kosenko, Dmitry N. Shchedrov, Christina A. Sokolova, Sergei A. Zhigalov, Andrey S. Soloviev, Magomed I. Azizov**
MODULATION OF THE SURGICAL STRESS RESPONSE IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER RADICAL NEPHRECTOMY AS THE CORE OF THE NEPHROPROTECTIVE STRATEGY 71

CASE REPORTS

- Davron B. Tulyaganov, Mirkamol A. Hoshimov, Bobir I. Shukurov, Jhakhongir B. Yarov, Furkat K. Gulomov, Muhammadkhon A. Khomidov**
EMERGENCY ENDOSCOPIC DECOMPRESSION WITH COLONIC STENTING IN ACUTE MALIGNANT COLONIC OBSTRUCTION 79
- Alexander A. Andreev, Alexander A. Glukhov, Alexander V. Gorlunov, Anastasia Yu. Laptiyova, Anton P. Ostroushko**
CLINICAL PRESENTATION OF ACUTE APPENDICITIS IN PATIENTS WITH AGENESIS OF THE VERMIFORM APPENDIX 86

REVIEWS

- Floresya K. Farmawati, Della W.A. Nurwakhid, Tifani A. Pradhea, Rayyan Fitriasa, Hutami H. Arrahmi, Muhana F. Ilyas, Fadhilah T. Nur**
ARTIFICIAL INTELLIGENCE WITH NEURAL NETWORK ALGORITHMS IN PEDIATRIC ASTROCYTOMA DIAGNOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW 93

Ashot A. Avagimyan, Mohammad Sheibani, Artem I. Trofimenko, Evgenii E. Lysov, Farida M. Khamidova, Anahit Z. Aznauryan, Lilit M. Sukiasyan, Karmen T. Sahakyan, Tamara R. Gevorgyan, Marina R. Tatoyan, Gayane L. Mkrtchyan, Goharik L. Meltonyan, Anna R. Petrosyan, Ludmila A. Martemyanova, Ruzanna R. Petrosyan, Olga I. Urazova, Nana V. Pogosova, Nizal Sarrafzadegan	
PROTECTIVE POTENTIAL OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS IN INTERNAL MEDICINE (PART 2)	101
Venera Zh. Kudabaeva, Almagul T. Mansharipova, Larisa V. Shulzhenko, Gleb S. Krasnov, Igor V. Pershukov	
DEVELOPMENT OF A CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM FOR EVIDENCE-BASED MANAGEMENT OF HYPERTENSION IN OLDER PATIENTS USING A NO-CODE PLATFORM	110
Svetlana K. Loginova, Shoista Sh. Fatulloeva, Gumer R. Dechev, Daniil A. Maximkin	
ROLE OF INTRAVASCULAR IMAGING IN PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS FOR LEFT MAIN CORONARY BIFURCATION LESIONS	119
Yuri V. Bykov, Alexander N. Obedin, Alla A. Muravyova, Oleg V. Zinchenko	
INTENSIVE CARE MANAGEMENT OF PEDIATRIC STATUS ASTHMATICUS	128
Mariya V. Karibova, Sofiya V. Kruchinova, Vladimir A. Shvartz, Milana N. Gendugova, Elena D. Kosmacheva	
VAGUS NERVE STIMULATION FOR TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE	136
Elena N. Plakhotina, Tamara N. Belousova, Evgenii V. Bryancev, Oksana V. Chaplygina	
THERAPEUTIC APHERESIS IN EARLY-ONSET PREECLAMPSIA: LITERATURE REVIEW	144



Оптимизация результатов протезирования митрального клапана: роль целенаправленной гемодинамической и инфузионной терапии в периоперационном периоде

©Р.А. Ибадов, Ш.М. Алиев, С.Х. Ибрагимов*, С.П. Эргашев

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова, Ташкент, Узбекистан

* С.Х. Ибрагимов, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова, Узбекистан, 100115, Ташкент, ул. Кичик Халка Йули 10, dr.sardor.ibragimov@gmail.com

Поступила в редакцию 12 сентября 2024 г. Исправлена 29 октября 2024 г. Принята к печати 9 января 2025 г.

Резюме

Актуальность: Важность гемодинамического мониторинга в кардиохирургии не вызывает сомнений. Исследования в этой области обычно направлены на выявление оптимальных стратегий для поддержания стабильной гемодинамики, снижение осложнений и минимизацию времени восстановления после операции.

Цель: Изучить влияние целенаправленной гемодинамической и инфузионной терапии под эхокардиографическим контролем на периоперационные результаты протезирования митрального клапана (ПМК).

Материал и методы: В исследовании проанализированы данные 146 пациентов с митральной недостаточностью (МН), которым было проведено ПМК. Пациенты были распределены на группу со стандартной гемодинамической терапией (группа сравнения, n=74) и группу с целенаправленной терапией (основная группа, n=72). Группы исследования были репрезентативны и не различались статистически по предоперационным данным клинического, лабораторного и инструментального обследований. Период исследования начинался с индукции общей анестезии и заканчивался при достижении гемодинамической стабилизации. Эта точка клинического выздоровления определялась следующим образом: успешная экстубация и отсутствие вазоактивной поддержки; доза инотропной и/или вазопрессорной поддержки либо полностью отменяется, либо остается неизменной в течение > 8 ч.

Результаты: Группы исследования отличались по нескольким ключевым показателям. Время анестезии сократилось с 255 до 223 мин ($p=0,02$), а время искусственного кровообращения – с 94 до 82 мин ($p<0,001$). Объем инфузии до стабилизации гемодинамики был выше в группе сравнения ($p=0,002$). Инотропные препараты использовались чаще в группе сравнения ($p<0,05$). Время искусственной вентиляции легких составило 7,33 ч в основной группе против 13 ч в группе сравнения ($p<0,001$), а пребывание в реанимации – 1,1 против 1,8 ч ($p=0,014$). Частота острой ишемии миокарда была ниже в основной группе (2,8 против 12,2%, $p=0,026$).

Заключение: Целенаправленная гемодинамическая и инфузионная терапия значительно улучшает результаты ПМК и проявляется в снижении рисков послеоперационных осложнений и в длительной фармакологической поддержке сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: недостаточность митрального клапана, протезирование митрального клапана, целенаправленная гемодинамическая и инфузионная терапия, интраоперационные и ранние послеоперационные результаты

Цитировать: Ибадов Р.А., Алиев Ш.М., Ибрагимов С.Х., Эргашев С.П. Оптимизация результатов протезирования митрального клапана: роль целенаправленной гемодинамической и инфузионной терапии в периоперационном периоде. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):7–16. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-7-16>

Optimizing Mitral Valve Replacement Outcomes: The Role of Goal-Directed Hemodynamic and Fluid Therapy in the Perioperative Period

©Ravshan A. Ibadov, Sherzod M. Aliev, Sardor Kh. Ibragimov*, Suhrob P. Ergashev

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after academician V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan

* Sardor Kh. Ibragimov, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after academician V. Vakhidov, 10 Kichik halqa yoli kochasi, 10, Tashkent, 100115, Uzbekistan, dr.sardor.ibragimov@gmail.com

Received: September 12, 2024. Received in revised form: October 29, 2024. Accepted: January 9, 2025.



Abstract

Background: There is no doubt that hemodynamic monitoring plays a crucial role in cardiac surgery. Research is generally aimed to identify optimal strategies for maintaining hemodynamic stability, reducing complications, and minimizing recovery time after surgery.

Objective: To study the effect of echocardiography-guided goal-directed hemodynamic and fluid therapy on perioperative outcomes of mitral valve replacement (MVR).

Material and methods: We analyzed data from 146 patients with mitral regurgitation who underwent MVR. The patients were grouped by standard hemodynamic therapy (comparison group, $n=74$) and goal-directed therapy (main group, $n=72$). The study groups were representative, and preoperative clinical, laboratory, and imaging data did not differ significantly between the groups. The study period began with the induction of general anesthesia and ended with hemodynamic stabilization achieved. This point of clinical recovery was defined as the successful extubation and absence of vasoactive support; the dose of inotropes and/or vasopressors was either completely weaned off or remained unchanged for >8 hours.

Results: The study groups differed in several key parameters. The anesthesia time decreased from 255 to 223 minutes ($P=.02$), and the cardiopulmonary bypass time from 94 to 82 minutes ($P<.001$). The volume of fluids until hemodynamic stabilization was achieved was higher in the comparison group ($P=.002$). Inotropes were used more often in the comparison group ($P<.05$). The mechanical ventilation time in the main group and the comparison group was 7.33 and 13 hours, respectively ($P<.001$); the intensive care unit length of stay was 1.1 and 1.8 hours ($P=.014$), respectively. The incidence of acute myocardial ischemia was lower in the main group (2.8% vs 12.2%, $P=.026$).

Conclusions: Goal-directed hemodynamic and fluid therapy significantly improves MVR outcomes and reduces the risk of postoperative complications and long-term use of cardiovascular drugs.

Keywords: mitral regurgitation, mitral valve replacement, goal-directed hemodynamic and fluid therapy, intraoperative and early postoperative outcomes

Cite this article as: Ibadov RA, Aliev SM, Ibragimov SKh, Ergashev SP. Optimizing mitral valve replacement outcomes: the role of goal-directed hemodynamic and fluid therapy in the perioperative period. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):7–16. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-7-16>

Введение

Недостаточность митрального клапана (митральная недостаточность (МН) или митральная регургитация) представляет собой серьезное заболевание сердца, при котором митральный клапан (МК), разделяющий левое предсердие и левый желудочек, не закрывается должным образом. Это приводит к регургитации (обратному току) крови в левое предсердие (ЛП), что нарушает нормальную циркуляцию крови и вызывает различные клинические симптомы. МН является одним из наиболее распространенных приобретенных пороков клапанов сердца и требует хирургического вмешательства, особенно когда приводит к значительному ухудшению качества жизни и сердечной недостаточности [1, 2]. При этом существуют различные причины МН, включая дегенеративные изменения, такие как пролапс МК, ревматическая болезнь сердца, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии и инфекционные процессы, такие как эндокардит [3, 4].

Современные методы диагностики, включая эхокардиографию (ЭхоКГ), позволяют эффективно оценивать анатомию и функцию митрального клапана, а также степень регургитации и ее влияние на сердечные структуры. ЭхоКГ, особенно интраоперационная транспищеводная (ТПЭхоКГ) и послеоперационная трансторакальная (ТТЭхоКГ), предоставляет ценную информацию для целенаправленной гемодинамической и инфузионной терапии, что способствует улучшению клинических исходов и снижению частоты осложнений [5, 6].

Несмотря на значительный прогресс в кардиохирургии и анестезиологии, уровень послеоперацион-

ных осложнений и смертности при протезировании митрального клапана (ПМК) остается достаточно высоким. Это часто связано с волевыми нарушениями и гемодинамической нестабильностью как в ходе операции, так и в раннем послеоперационном периоде. Таким образом, актуальность исследований новых стратегий управления гемодинамикой и оптимизации пероперационной терапии, особенно с использованием современных методов мониторинга, крайне важна на сегодняшний день [7, 8].

Целенаправленная гемодинамическая и инфузионная терапия на основе данных ЭхоКГ направлена на оптимизацию сердечного выброса и доставку кислорода к тканям. Тем не менее, эффективность таких подходов не всегда однозначна, и требуется больше клинических данных для окончательного подтверждения их пользы. Выявление модифицируемых факторов риска и разработка стратегий снижения частоты послеоперационных осложнений остаются важными задачами для улучшения исходов пациентов с МН.

Цель

Изучить влияние целенаправленной гемодинамической и инфузионной терапии под эхокардиографическим контролем на периоперационные результаты с выявлением потенциальных предикторов пролонгированной фармакологической поддержки гемодинамики после ПМК.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование клинических данных 146 пациентов старше 18 лет с подтвержденным диагнозом МН ревматической этиологии,

перенесших ПМК в ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В.Вахидова». Исследование включало проспективный анализ клинических данных. Критериями исключения служили тяжелые сопутствующие заболевания, такие как выраженные нарушения функции сердца или почек ($\text{ФВ} < 30\%$; $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), анемия, требующая переливания крови, длительное лечение стероидными препаратами, хронические заболевания печени (билирубин $> 3 \text{ мг/дл}$), активная инфекция или сепсис, экстренные или повторные хирургические вмешательства, а также плановая терапия экстракорпоральными методами детоксикации.

Предоперационная подготовка пациентов включала тщательную оценку состояния пациентов с использованием ЭхоКГ, электрокардиографии (ЭКГ), лабораторных тестов (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма), а также мониторинг функции легких и почек. Операции проводились под общим эндотрахеальным наркозом в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиоплегии. Интраоперационно и в послеоперационном периоде контролировались основные гемодинамические показатели, включая центральное венозное давление, артериальное давление, сердечный ритм и сатурацию кислорода.

74 из 146 пациентов получали стандартную гемодинамическую терапию, основанную на предполагаемом предоперационном дефиците объема циркулирующей крови (ОЦК), показателях артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС), центрального венозного давления (ЦВД) и диуреза (группа сравнения), а 72 – целенаправленную терапию, основанную на данных ТПЭхоКГ и ТТЭхоКГ (основная группа).

В первую очередь оценивалась фракция укорочения левого желудочка (ФУ ЛЖ). Интраоперационно с помощью ТПЭхоКГ переменные ФУ ЛЖ регистрировались каждые 20 мин. Если ФУ ЛЖ снижалась ниже 25%, пациентам вводились дополнительные болюсы кристаллоидов (максимум 200 мл за один болюс) до тех пор, пока ФУ ЛЖ не достигала $\geq 25\%$, а среднее АД не превышало 70 мм рт. ст. В случае, если ФУ ЛЖ оставалась менее 25% даже после введения жидкости, использовалась непрерывная инфузия низких доз норадреналина. Скорость инфузии норадреналина увеличивалась постепенно до достижения целевых значений гемодинамических показателей. Гемодинамическую реакцию на введение жидкости и параметры кровообращения оценивали с помощью инвазивного мониторинга АД, что позволяло своевременно корректировать инфузионную терапию. Если у пациента наблюдалось изолированное снижение систолического АД на 20% ниже исходного уровня

или $< 60 \text{ мм рт. ст.}$ при ФУ ЛЖ $\geq 25\%$, применялась инфузия норадреналина до максимальной скорости $0,25 \text{ мкг/кг/мин}$ для стабилизации гемодинамики.

В случаях, когда гипотензия сопровождалась признаками гиповолемии, такими как снижение диуреза $< 0,5 \text{ мл/кг/ч}$ и/или увеличение ЧСС на $> 20\%$ выше исходного уровня, применялись дополнительные меры инфузионной поддержки. В частности, для коррекции объема циркулирующей крови использовался раствор гелофузина, который вводился до достижения систолического АД $\geq 60 \text{ мм рт. ст.}$ и нормализации диуреза и/или ЧСС.

Послеоперационная корректировка целенаправленной гемодинамической и инфузионной терапии осуществлялась с помощью ТТЭхоКГ в течение всего периода пребывания больного в отделении реанимации.

Оценка эффективности проводилась по первичным конечным точкам, таким как послеоперационные сердечно-сосудистые, легочные и ренальные осложнения, и вторичным точкам, включая гемодинамические параметры и продолжительность пребывания в отделении реанимации.

Продолжительность анестезии (минуты) определялась как время от поступления пациента в операционную до его выхода. Гемодинамическая нестабильность оценивалась по необходимости использования вазопрессоров и инотропов или возобновлению механической поддержки кровообращения. Продолжительность вазопрессорной поддержки определялась как время от начала до прекращения использования вазопрессоров. Продолжительность пребывания в стационаре (дни) рассчитывалась как разница между днем поступления в отделение реанимации и днем выписки. Острое повреждение почек (ОПП) определялось по критериям KDIGO [9], где стадия 1 включает повышение уровня креатинина или снижение диуреза, а стадия 2 – более выраженное повышение уровня креатинина или длительное снижение диуреза.

Пациенты обеих групп имели схожие демографические характеристики, включая преобладание мужского пола и показатели среднего возраста. Оценка сердечной недостаточности проводилась по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA) [10], где большинство пациентов относились к III и IV функциональным классам. Распределение по степени митральной недостаточности и наличию сопутствующих заболеваний было сопоставимым (табл. 1). Анамнез лекарственной терапии показал, что пациенты обеих групп чаще всего принимали препараты группы блокаторов рецепторов ангиотензина II. Оценка риска кардиохирургии по EuroSCORE [11] показала сравнимость групп (табл. 1).

Таблица 1
Демографические и клинические данные пациентов
Table 1
Demographic and clinical data of the patients

Возраст пациентов	Группа сравнения (n = 74)	Основная группа (n = 72)	p value
Средний возраст, Mean (Min-Max)	41,1 (19–68)	45,0 (19–68)	0,582
Мужчины/женщины	42/32	39/33	0,753
Индекс массы тела, Mean (Min-Max)	28,3±5 (24–30)	29,2±5 (23–27)	0,44
Класс по классификации NYHA, n (%)			
ФК III	42 (56,8%)	39 (54,2%)	0,753
ФК IV	32 (43,2%)	33 (45,8%)	
Степень МН, n (%)			
МН III степени	66 (89,2%)	66 (91,7%)	0,612
МН IV степени	8 (10,8%)	6 (8,3%)	
Сопутствующая патология, n (%)			
Сахарный диабет 2-го типа	24 (32,4%)	23 (31,9%)	0,662
Артериальная гипертензия	58 (78,4%)	56 (77,8%)	0,547
ЛГ (группа 2 – с заболеваниями сердца)	60 (81,1%)	58 (80,6%)	0,463
Умеренный ЛГ, систолическое давление в легочной артерии 31–39 мм рт. ст.	44 (59,5%)	43 (59,7%)	0,435
Тяжелый ЛГ, систолическое давление в легочной артерии ≥ 40 мм рт. ст.	16 (21,6%)	15 (20,8%)	0,334
Наличие постоянной формы ФП	44 (59,5%)	43 (59,7%)	0,435
Анамнез лекарственной терапии, n (%)			
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	44 (59,5%)	43 (59,7%)	0,945
Блокаторы кальциевых каналов	16 (21,6%)	15 (20,8%)	0,882
Петлевые диуретики	18 (24,3%)	17 (23,6%)	0,674
Амиодарон	8 (10,8%)	6 (8,3%)	0,865
Эхокардиографические данные			
КДО (мл)	161,5±13,1	171,5±12,1	0,795
КСО (мл)	69,1±6,1	71,0±7,6	
КДР ЛЖ, мм	45,1±1,6	47,4±2,2	
ФВ ЛЖ, %	55,2±2,5	53,7±2,6	
Размер ЛП, см	4,5±0,8	4,5±0,9	
Предоперационная оценка риска, Mean (Min-Max)			
EuroSCORE II	3,3 (1,7–5,8)	3,4 (1,8–6,2)	0,542

Прим.: ФК – функциональный класс; МН – митральная недостаточность; ЛГ – легочная гипертензия; EuroSCORE II – Европейская система оценки риска кардиохирургических операций II; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие

Note: ФК, functional class; МН, mitral regurgitation; ЛГ, pulmonary hypertension; EuroSCORE II, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; КДО, end-diastolic volume; КСО, end-systolic volume; КДР ЛЖ, left ventricular end-diastolic dimension; ФВ ЛЖ, left ventricular ejection fraction; ЛП, left atrium

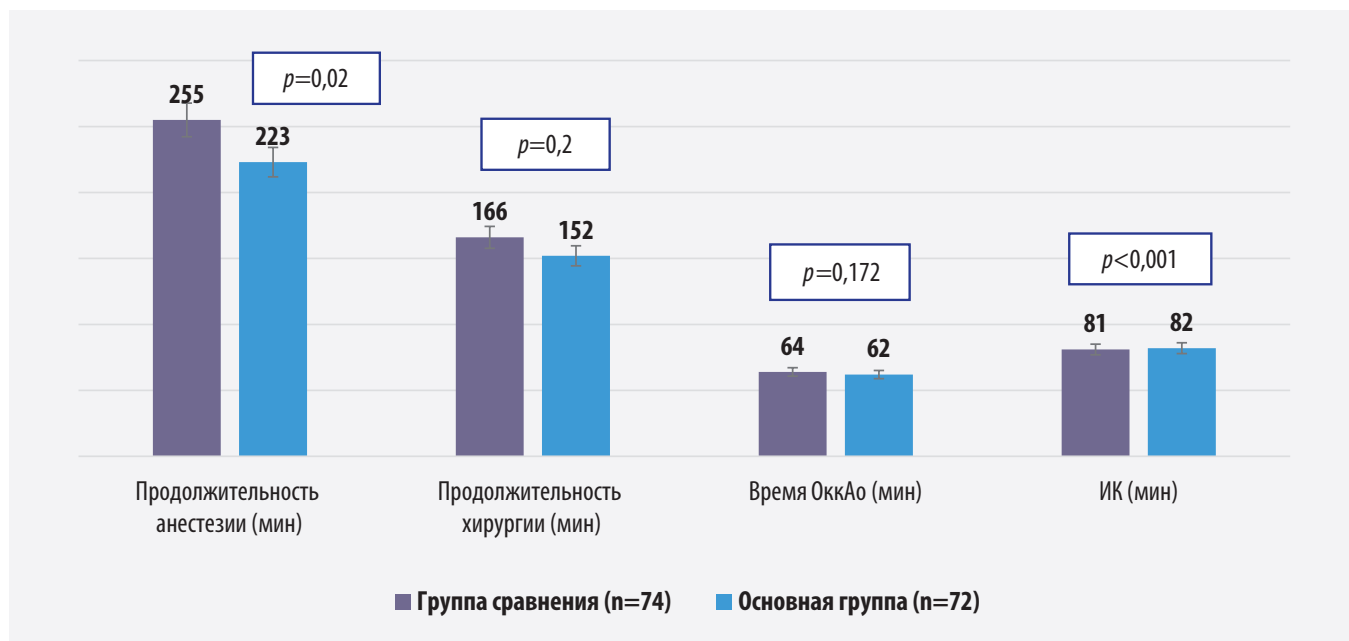


Рисунок 1. Параметры времени анестезии и хирургии

Прим.: ОккАо – окклюзия аорты; ИК – искусственное кровообращение

Figure 1. Anesthesia and surgery time parameters

Note: ОккАо, occlusion of the aorta; ИК, cardiopulmonary bypass

Методы статистической обработки данных включали расчет средних значений и стандартных отклонений для количественных переменных, а также оценку достоверности различий с использованием критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Статистическая значимость принималась при уровне $p<0,05$. Для анализа факторов риска использовались методы регрессионного анализа, включая расчет относительных рисков (ОШ) и доверительных интервалов (ДИ). Эти методы позволили выявить значимость отдельных факторов в развитии осложнений и оценить их влияние на результаты лечения.

Результаты

Сравнительный анализ данных свидетельствовал о положительном воздействии целевой гемодинамической и инфузионной терапии на эффективность и безопасность ПМК. Так, продолжительность анестезии уменьшилась с $255\pm 15,6$ в группе сравнения до $223\pm 12,9$ мин ($p=0,02$) в основной группе, при этом время, затраченное на хирургическое вмешательство и окклюзию аорты, оставалось почти одинаковым (рис. 1). Существенное сокращение времени работы ИК было достигнуто: оно снизилось с $94,0\pm 3,8$ до $82,0\pm 2,8$ мин ($p<0,001$). В дополнение к этому, частота трудностей при отключении ИК значительно снизилась: в группе сравнения они встречались в 48,6% случаев, тогда как в основной группе – в 19,4% случаев ($p<0,001$).

Анализ интраоперационной инфузионной и трансфузионной терапии показал следующие ключевые раз-

личия между группами. Основное отличие заключается в большем объеме внутривенной инфузии в основной группе, который составил 1100 мл по сравнению с 950 мл в группе сравнения ($p=0,002$). Остальные показатели не продемонстрировали значительных различий. Например, средний объем инфузии кристаллоидов был равен 3,1 мл/кг/час в группе сравнения и 2,8 мл/кг/час в основной группе ($p=0,52$), а общий объем кристаллоидов немного меньше в группе сравнения (480 против 500 мл) ($p=0,65$). Объем инфузии коллоидов между группами был практически одинаковым: 1,6 мл/кг/час в группе сравнения и 1,5 мл/кг/час в основной группе ($p=0,426$). Применение коллоидов также было сходным в обеих группах – 8,1% в группе сравнения и 7,0% в основной группе ($p=0,812$). Частота гемотрансфузий оказалась практически идентичной: 8,1% в группе сравнения и 7,0% в основной группе ($p=0,812$).

В то же время в группе сравнения отмечалась значительно большая частота использования вазопресорных и инотропных препаратов. Допамин применялся для гемодинамической стабилизации в 29,7% случаев (22 из 74) в группе сравнения и в 13,9% случаев (10 из 72) в основной группе ($p=0,021$). Норадреналин вводился в 24,3% случаев (18 из 74) в группе сравнения и в 11,1% случаев (8 из 72) в основной группе ($p=0,035$).

Средние дозы адреналина ($p=0,005$), норадреналина ($p=0,035$), дофамина ($p=0,04$) и добутами-на ($p=0,02$) были ниже в основной группе по сравнению с группой сравнения. Кумулятивные дозы

инотропной и вазопрессорной поддержки также были выше в группе сравнения (табл. 2).

Частота ОПП была ниже в основной группе (5,6 против 8,1% в группе сравнения, $p=0,778$). Среди кардиальных осложнений наиболее часто наблюдались эпизоды гипотензии, которые в первые 24 ч отмечались у 48,6% пациентов (36 из 74) в группе сравнения, что значительно больше, чем в основной группе, где гипотензия требовала коррекции у 19,4% пациентов (14 из 72) ($p<0,001$).

Признаки ишемии миокарда (подъем сегмента ST, инверсия зубца T, новые зубцы Q на ЭКГ; лабораторно подтвержденный в сочетании с повышением уровня тропонина I выше 0,1 нг/мл) были выявлены у 2,8% пациентов (2 из 72) в основной группе и у 12,2% пациентов (9 из 74) в группе сравнения ($p=0,026$). Фибрилляция предсердий (ФП) с гемодинамической нестабильностью отмечалась реже в основной группе (9,7%; 7 из 72) по сравнению с группой сравнения (21,6%; 16 из 74) ($p=0,046$) (рис. 2).

В результате нашего исследования было выявлено, что госпитальная летальность в основной группе составила 1,4%, что почти в 4 раза меньше по сравнению с группой сравнения (5,4%). Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы ($p=0,380$), данное снижение, на наш взгляд, связано с несколькими факторами: сокращением частоты волевических нарушений, снижением потребности в инотропных препаратах и вазопрессорах и меньшим числом случаев острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Таблица 2
Сравнительные данные по средним и кумулятивным дозам препаратов инотропной и вазопрессорной поддержки гемодинамики

Table 2
Comparative data on median and cumulative doses of inotropes and vasopressors

Показатель	Группа сравнения (n=74)	Основная группа (n=72)	p value
Средняя доза адреналина, мкг/кг/мин	0,07±0,01 (0,05–0,08)	0,03±0,01 (0,02–0,05)	0,005
Средняя доза норадреналина, мкг/кг/мин	0,06±0,01 (0,03–0,07)	0,03±0,01 (0,03–0,07)	0,035
Средняя доза допамина, мкг/кг/мин	5,4±0,42 (3–7)	4,2±0,4 (3–7)	0,04
Средняя доза добутамина, мкг/кг/мин	8,5±0,9 (3–12)	5,6±0,8 (3–12)	0,02
Кумулятивная доза адреналина, мкг/кг	5,9±0,56 (2,8–7,6)	3,4±0,4 (1,6–4,4)	0,03
Кумулятивная доза норадреналина, мкг/кг	6,3±0,7 (3,6–9,8)	4,5±0,52 (2,9–9,1)	0,041
Кумулятивная доза допамина, мкг/кг	6,7±0,8 (3,6–10,9)	4,7±0,5 (3,2–10,2)	0,036
Кумулятивная доза добутамина, мкг/кг	6,8±0,73 (4,2–11,0)	4,8±0,62 (3,8–10,4)	0,04

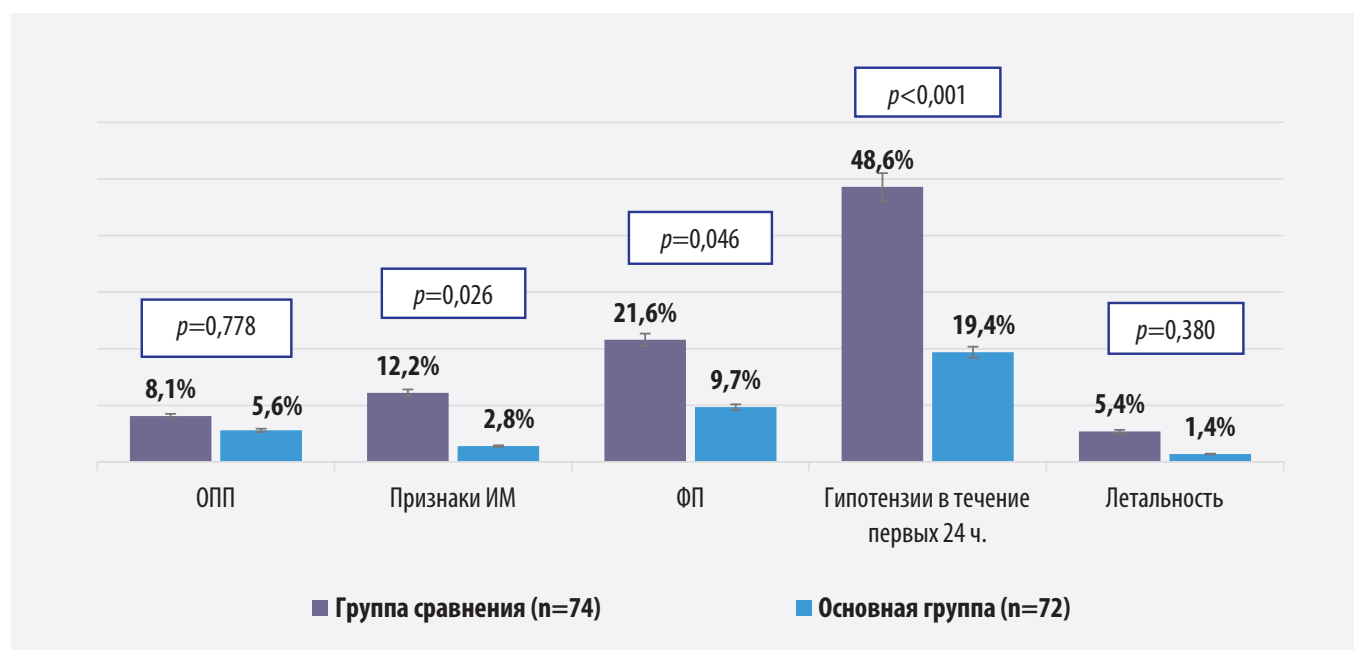


Рисунок 2. Послеоперационные почечные, кардиальные осложнения и летальность

Прим.: ОПП – острое повреждение почек; ИМ – ишемия миокарда; ФП – фибрилляция предсердий

Figure 2. Postoperative renal and cardiac complications and mortality

Note: ОПП, acute kidney injury; ИМ, myocardial ischemia; ФП, atrial fibrillation

Продолжительность искусственной вентиляции легких в группе сравнения составила в среднем $13,0 \pm 0,7$ ч, тогда как в основной группе она была значительно меньше – $7,33 \pm 0,52$ ч ($p < 0,001$). Длительность пребывания в реанимации также была меньше в основной группе – $1,1 \pm 0,2$ против $1,8 \pm 0,2$ сут. в группе сравнения ($p = 0,014$). Сокращение количества гемодинамических нарушений и фармакологической поддержки способствовало уменьшению общей продолжительности стационарного лечения с $13,0 \pm 0,9$ до $10,1 \pm 0,6$ сут. ($p = 0,008$).

Время до стабилизации гемодинамики составило $10,6 \pm 0,5$ ч в группе сравнения и $6,5 \pm 0,44$ ч в основной группе ($p < 0,001$). Средняя скорость введения внутривенных инфузий норадреналина, адреналина, допамина и добутамина была ниже в основной группе

($p < 0,001$ для всех препаратов). Общий объем инфузий до стабилизации гемодинамики был больше в группе сравнения – $1160,5 \pm 50,4$ против $723,0 \pm 58,2$ мл в основной группе ($p < 0,001$).

У 58 (39,7%) из 146 пациентов наблюдалась пролонгированная сердечно-сосудистая поддержка. Факторами риска длительной фармакологической и инфузионной терапии после ПМК (табл. 3) явились: EuroSCORE II $> 5\%$ (ОШ=3,59, 95% ДИ 1,86–6,95, $p = 0,001$), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 40\%$ (ОШ=22,6, 95% ДИ 2,9–176,0, $p = 0,003$), анамнез перенесенного COVID-19 средней и тяжелой степени (ОШ=3,62, 95% ДИ 1,9–7,2, $p = 0,001$), тяжелая ЛГ (ОШ=10,6, 95% ДИ 3,7–30,7, $p < 0,001$), продолжительность анестезии (увеличение на час, ОШ=1,39, 95% ДИ 1,11–1,75, $p = 0,004$), продолжительность ИК

Таблица 3
Однофакторный логистический регрессионный анализ предикторов
пролонгированной фармакологической поддержки гемодинамики после ПМК
Table 3
Univariate logistic regression analysis of predictors of prolonged pharmacological
hemodynamic support after mitral valve replacement

Показатель	ОШ	(95% ДИ)	p
Предоперационный период			
Мужской пол	0,82	(0,49–1,36)	0,43
Анамнез перенесенного COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести	3,62	(1,9–7,2)	0,001
EuroSCORE II $> 5\%$	3,59	(1,86–6,95)	0,001
Фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$	22,6	(2,9–176,0)	0,003
Предыдущий инфаркт миокарда	1,25	(0,65–2,44)	0,51
Артериальная гипертензия	0,95	(0,51–1,75)	0,86
Тяжелая ЛГ	10,6	(3,7–30,7)	$< 0,001$
Интраоперационный период			
Продолжительность анестезии, увеличение в час	1,39	(1,11–1,75)	0,004
Продолжительность ИК, увеличение в час	1,44	(1,03–2,01)	0,03
Средняя доза норадреналина во время процедуры $> 0,1$ мкг/кг/мин	3,99	(1,73–9,18)	0,0011
Кровопотеря во время операции (на 100 мл прибавки)	1,09	(0,99–1,19)	0,06
Трудное отлучение от ИК	2,86	(1,67–4,88)	0,001
После отлучения от ИК до окончания операции			
Аномальный уровень лактата ≥ 2 ммоль/л	1,47	(0,84–2,58)	0,18
Снижение гематокрита $> 20\%$ от исходного уровня	1,56	(0,92–2,64)	0,10
Первые 24 ч в ОРИТ			
Аномальный уровень лактата ≥ 2 ммоль/л	1,73	(1,03–2,89)	0,038
Баланс жидкости за первые 24 ч (на 1 л)	1,78	(1,41–2,24)	$< 0,001$

Прим.: EuroSCORE II – Европейская система оценки риска кардиохирургических операций II; ЛГ – легочная гипертензия; ИК – искусственное кровообращение, ЛГ – легочная гипертензия, ОРИТ – отделение анестезиологии и реанимации

Note: EuroSCORE II, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; ЛГ, pulmonary hypertension; ИК, cardiopulmonary bypass; ЛГ, pulmonary hypertension, ОРИТ, intensive care unit

(увеличение на час, ОШ=1,44, 95% ДИ 1,03–2,01, $p=0,03$), средняя доза норадреналина $>0,1$ мкг/кг/мин (ОШ=3,99, 95% ДИ 1,73–9,18, $p=0,0011$), трудности при отлучении от ИК (ОШ=2,86, 95% ДИ 1,67–4,88, $p=0,001$), аномальный уровень лактата ≥ 2 ммоль/л в первые 24 ч (ОШ=1,73, 95% ДИ 1,03–2,89, $p=0,038$) и баланс жидкости за первые 24 ч (увеличение на 1 л, ОШ=1,78, 95% ДИ 1,41–2,24, $p<0,001$).

Обсуждение

На сегодняшний день анестезиологическое и реанимационное обеспечение операций на сердце, включая трансплантацию органа, достигло высокой степени совершенства и стандартизации. Однако одним из аспектов, требующих дальнейшего улучшения, является мониторинг волемического статуса, особенно в контексте клапанной патологии сердца.

Анализ литературы показал, что результаты целенаправленной гемодинамической терапии в кардиохирургии остаются неоднозначными. Несмотря на данные о снижении частоты осложнений, окончательные выводы о влиянии на летальность остаются неясными. Важность индивидуализированного подхода к управлению объемом жидкости и гемодинамикой акцентируется в ряде исследований [12–16].

Метанализ N. Arulkumaran и соавт. (2014) подтвердил безопасность и эффективность целенаправленной терапии у пациентов с высоким хирургическим риском, отмечая снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и аритмий, без увеличения риска острого отека легких или ишемии миокарда [17]. Современные публикации подчеркивают важность протоколов целенаправленной терапии для улучшения клинических результатов и экономической эффективности [18–21].

Наше исследование продемонстрировало, что пациенты основной группы показали лучшие периоперационные результаты по сравнению с группой сравнения. Сокращение времени анестезии и ИК, а также более низкая частота использования инотропной и вазопрессорной поддержки свидетельствуют о более эффективном управлении гемодинамическими показателями. Значительное сокращение времени до стабилизации гемодинамики в основной группе подтверждает улучшенное ведение пациентов и уменьшение необходимости в длительной фармакологической поддержке. Также была отмечена меньшая частота послеоперационных осложнений, таких как аритмии, ОПП и гипотензия. Сравнительно значимое сокращение длительности искусственной вентиляции легких и пребывания в отделении реанимации в основной группе также подчеркивает эффективность нашей тактики.

Результаты нашего исследования согласуются с данными Е.А. Osawa и соавт. (2016), где пациенты, получавшие целенаправленную терапию, имели

большой объем внутривенных жидкостей и сниженное количество послеоперационных осложнений [18]. Современные исследования подтверждают, что такие критерии как возраст, высокий EuroSCORE II, снижение ФВ ЛЖ и наличие ЛГ являются значимыми факторами осложнений и подчеркивают необходимость более длительной интенсивной терапии [22, 23].

Пациенты с пролонгированной поддержкой имели более длительное время окклюзии аорты, ИК и анестезии, что связано с повышенным риском послеоперационных осложнений. Также наблюдается значимая ассоциация между пролонгированной поддержкой и развитием ОПП, а также необходимостью в высоких дозах вазопрессоров, что соответствует данным литературы о связи высоких доз вазопрессоров с тяжелыми состояниями и риском осложнений. Таким образом, наше исследование подчеркивает необходимость продолжения совершенствования подходов к мониторингу и управлению гемодинамическим статусом в кардиохирургии, что может способствовать улучшению результатов лечения и снижению послеоперационных осложнений.

Заключение

Целенаправленная гемодинамическая и инфузионная терапия, управляемая с помощью ЭхоКГ, значительно улучшает интраоперационные и ранние послеоперационные результаты ПМК. Влияние такой терапии на результаты операции проявляется в снижении рисков, сокращении времени пребывания в отделении реанимации и уменьшении необходимости в медикаментах. Факторы, способствующие потребности в длительной фармакологической поддержке, включают: высокий EuroSCORE II, снижение ФВ ЛЖ, сложности при отлучении от ИК, длительное время окклюзии аорты, высокие дозы адреналина и норадреналина, повышенный уровень лактата и положительный инфузионный баланс.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: Р.А. Ибадов, Ш.М. Алиев, С.Х. Ибрагимов

Сбор, анализ и интерпретация данных: С.Х. Ибрагимов, С.П. Эргашев

Подготовка и редактирование текста: С.Х. Ибрагимов, Р.А. Ибадов

Проведение статистического анализа: С.Х. Ибрагимов, С.П. Эргашев

Утверждение готовой версии: Р.А. Ибадов, Ш.М. Алиев

Author contributions

Concept and design: Ibadov, Aliev, Ibragimov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Ibragimov, Ergashev

Manuscript drafting and revising: Ibragimov, Ibadov

Statistical analysis: Ibragimov, Ergashev

Final approval of the version to be published: Ibadov, Aliev

Литература/References

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561–632. Published correction appears in *Eur Heart J*. 2022;43(21):2022. PMID: 34453165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
2. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):483–500. PMID: 20435842. PMCID: PMC2861980. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0706>
3. Kaneko T, Cohn LH. Mitral valve repair. *Circ J*. 2014;78(3):560–566. PMID: 24492161. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-14-0069>
4. Grant MC, Salenger R, Lobdell KW. Perioperative hemodynamic monitoring in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2024;37(1):1–9. PMID: 38085877. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001327>
5. Sidebotham DA, Allen SJ, Gerber IL, Fayers T. Intraoperative transesophageal echocardiography for surgical repair of mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(4):345–366. PMID: 24534653. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.01.005>
6. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303–371. PMID: 28314623. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007>
7. Kontar L, Beaubien-Souligny W, Couture EJ, et al. Prolonged cardiovascular pharmacological support and fluid management after cardiac surgery. *PLoS One*. 2023;18(5):e0285526. PMID: 37167244. PMCID: PMC10174538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285526>
8. Williams JB, Hernandez AF, Li S, et al. Postoperative inotrope and vasopressor use following CABG: outcome data from the CAPS-care study. *J Card Surg*. 2011;26(6):572–578. PMID: 21951076. PMCID: PMC3677728. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2011.01301.x>
9. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179–c184. PMID: 22890468. <https://doi.org/10.1159/000339789>
10. Dolgin M. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th ed. Little, Brown & Co; 1994:253–256.
11. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemesch S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(1):9–13. PMID: 10456395. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(99\)00134-7](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(99)00134-7)
12. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013;110(4):510–517. PMID: 23447502. <https://doi.org/10.1093/bja/aet020>
13. Giglio M, Dalfino L, Puntillo F, Rubino G, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy in cardiac and vascular surgery. A systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(5):878–887. PMID: 22833509. PMCID: PMC3480598. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivs323>
14. Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much?. *Br J Anaesth*. 2012;109(1):69–79. PMID: 22661747. <https://doi.org/10.1093/bja/aes171>
15. McGee WT, Raghunathan K. Physiologic goal-directed therapy in the perioperative period: the volume prescription for high-risk patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(6):1079–1086. PMID: 24075639. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.04.019>
16. Ferguson BD, Manecke GR Jr. Goal-directed therapy in cardiac surgery: are we there yet?. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(6):1075–1078. PMID: 24267575. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.08.004>
17. Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA, et al. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(4):648–659. PMID: 24413429. <https://doi.org/10.1093/bja/aet466>
18. Osawa EA, Rhodes A, Landoni G, et al. Effect of perioperative goal-directed hemodynamic resuscitation therapy on outcomes following cardiac surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *Crit Care Med*. 2016;44(4):724–733. PMID: 26646462. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001479>
19. Saraf S, Karnad DR. Goal-directed therapy: does it work in postcardiac surgery patients, unlike in sepsis?. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(5):287–288. PMID: 32728314. PMCID: PMC7358854. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23452>
20. Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, et al. Guidelines for perioperative care in cardiac surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society recommendations. *JAMA Surg*. 2019;154(8):755–766. PMID: 31054241. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1153>
21. Patel H, Parikh N, Shah R, et al. Effect of goal-directed hemodynamic therapy in postcardiac surgery patients. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(5):321–326. PMID: 32728322. PMCID: PMC7358857. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23427>
22. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071–2104. Published correction appears in *Circulation*. 2014;130(23):e270-1. PMID: 24682348. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>
23. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739–2791. PMID: 28886619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>

Сведения об авторах

Ибадов Равшан Алиевич, д. м. н., профессор, руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0002-0992-0802>

Алиев Шерзод Махмудович, д. м. н., руководитель отделения взрослой кардиохирургии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0002-4113-8095>

Ибрагимов Сардор Хамдамович, к. м. н., старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0003-2876-411X>

Эргашев Сухроб Панжи оглы, врач анестезиолог-реаниматолог, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0001-2958-122X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Ravshan A. Ibadov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Intensive Care Unit, Republican Specialized Scientific and Practical

Medical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0002-0992-0802>

Sherzod M. Aliev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Adult Cardiac Surgery Unit, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0002-4113-8095>

Sardor Kh. Ibragimov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Intensive Care Unit, Republican Specialized Scientific

and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0003-2876-411X>

Suhrob P. Ergashev, Anesthesiologist-Intensivist, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0001-2958-122X>

Conflict of interest: none declared.



Результаты применения нового способа фиксации синтетического эндопротеза при выполнении трансабдоминальной преперитонеальной герниопластики у больных с паховыми грыжами

©К.И. Попандопуло^{1*}, А.В. Восколупов², С.Б. Базлов¹, И.К. Попандопуло¹,
В.С. Грошилин³, А.А. Родригес¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Каневская центральная районная больница, ст. Каневская, Краснодарский край, Россия

³ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

* К.И. Попандопуло, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, kip.kip59@mail.ru

Поступила в редакцию 29 августа 2024 г. Исправлена 8 ноября 2024 г. Принята к печати 12 декабря 2024 г.

Резюме

Актуальность: Вопросы необходимости, целесообразности и способа фиксации эндопротеза при лапароскопической паховой герниопластике находятся в стадии активного обсуждения. От их решения во многом зависит снижение частоты поздних mesh-ассоциированных осложнений и улучшение качества жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. Нами разработан оригинальный способ фиксации сетчатого эндопротеза при проведении трансабдоминальной преперитонеальной (transabdominal preperitoneal, TAPP) герниопластики (патент РФ RU 2814607 C1 от 30.05.2023 г.).

Цель исследования: Оценить результаты применения нового метода фиксации сетчатого эндопротеза при выполнении TAPP.

Материалы и методы: Дизайн исследования – клиническое наблюдательное. Включено 79 больных с паховыми грыжами, которым была выполнена TAPP. Всех больных разделили на 3 группы. В основную вошли 27 (34,2%) пациентов с фиксацией эндопротеза по предложенному нами способу. Первую контрольную составили 30 (38%) больных с фиксацией сетчатого эндопротеза по стандартной технологии с применением эндостеплера. Вторая контрольная группа состояла из 22 (27,8%) больных, которым фиксация сетчатого эндопротеза не осуществлялась. В раннем и отдаленном послеоперационном периодах оценивалась общая частота осложнений, длительность и выраженность болевого синдрома, частота миграции или деформации эндопротеза и рецидива грыжи. Контрольное УЗ-исследование проводили перед выпиской больного из стационара и через 6 мес. после операции. Качество жизни в отдаленном послеоперационном периоде оценивали по Каролинской шкале комфорта (Carolinas Comfort Scale, CCS). Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты: У пациентов 1-й контрольной группы с фиксацией сетчатого импланта с помощью герниостеплера выраженность и длительность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде достоверно ($U=17$; $p=0,01$) превышали сопоставимые показатели основной и 2-й контрольной группы. В этой же группе определялось достоверно большая частота ранних осложнений по сравнению с основной ($p=0,008$) и 2-й контрольной ($p=0,006$) группами. Через 6 мес. после операции у 1 (4,5%) пациента 2-й контрольной группы диагностировано смещение эндопротеза и рецидив грыжи. В основной и 1-й контрольной группе рецидивов грыж не выявлено. Показатели CCS в основной и 2-й контрольной группах имели не значимые различия и составили $27,3 \pm 11,2$ и $26,8 \pm 8,6$ балла соответственно. В 1-й контрольной группе уровень комфорта составил $44,2 \pm 7,3$ балла и был достоверно ниже ($U=14$; $p=0,007$) за счет большего (13,4%) количества больных с хроническим болевым синдромом и ощущением инородного тела в зоне имплантации.

Заключение: Предложенный способ фиксации эндопротеза обеспечивает малый процент осложнений в послеоперационном периоде и достаточную надежность фиксации, что в первую очередь отражается на улучшении качества жизни больных.

Ключевые слова: паховые грыжи, TAPP, способ фиксации эндопротеза

Цитировать: Попандопуло К.И., Восколупов А.В., Базлов С.Б., Попандопуло И.К., Грошилин В.С., Родригес А.А. Результаты применения нового способа фиксации синтетического эндопротеза при выполнении трансабдоминальной преперитонеальной герниопластики у больных с паховыми грыжами. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):17–26. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-17-26>



Results of Using a New Method of Mesh Fixation During Transabdominal Preperitoneal Inguinal Hernia Repair

©Konstantin I. Popandopulo^{1*}, Alexander V. Voskolupov², Sergey B. Bazlov¹, Ivan K. Popandopulo¹, Vitalii S. Groshilin³, Alisa A. Rodrigues¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²Kanevskaya Central District Hospital, Kanevskaya stanitsa, Krasnodar Region, Russian Federation

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

* Konstantin I. Popandopulo, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, kip.kip59@mail.ru

Received: August 29, 2024. Received in revised form: November 8, 2024. Accepted: December 12, 2024.

Abstract

Background: Issues concerning necessity, advisability, and the method of mesh fixation during laparoscopic inguinal hernia repair are actively debated. Their solution shall decrease the rate of late mesh-associated complications and improve the quality of life of patients in the long-term postoperative period. We developed an original method of mesh fixation during transabdominal preperitoneal (TAPP) repair (Russian patent RU2814607C1, May 30, 2023).

Objective: To evaluate results of using a new method of mesh fixation during TAPP repair.

Materials and methods: The observational study included 79 patients with inguinal hernias who underwent TAPP repair. All the patients were divided into 3 groups. The main group comprised 27 patients (34.2%) who underwent mesh fixation according to our proposed method. The first control group (standard mesh fixation using a stapler) consisted of 30 patients (38%), and the second control group included 22 patients (27.8%) whose meshes were not fixed. We evaluated the overall complication rate, pain duration and severity, rates of mesh migration or shrinkage, and hernia recurrence rate in the early and long-term postoperative periods. Ultrasonography was used to assess the mesh condition before the discharge and 6 months after the surgery. Quality of life in the long-term postoperative period was measured by the Carolinas Comfort Scale (CCS). The data were analyzed with Statistica 10.0 (StatSoft Inc, USA).

Results: The first control group in which the meshes were fixed with a stapler had significantly higher pain severity and duration in the early postoperative period ($U = 17$; $P = .01$) than those of the main and the second control groups. In the first control group there was also a significantly higher rate of early complications compared with the main ($P = .008$) and the second control groups ($P = .006$). Six months after the surgery, mesh displacement and hernia recurrence were found in 1 (4.5%) patient from the second control group. No hernia recurrences were observed in the main and the first control group. CCS scores in the main and the second control groups had no significant differences: 27.3 ± 11.2 and 26.8 ± 8.6 , respectively. The CCS score in the first control group (44.2 ± 7.3) was significantly lower ($U = 14$; $P = .007$) due to a greater number of patients (13.4%) with chronic pain and foreign body sensation in the implantation site.

Conclusions: The proposed method of mesh fixation offers a low rate of postoperative complications and sufficient reliable mesh fixation, thus improving quality of life postsurgery.

Keywords: inguinal hernia, TAPP, mesh fixation method

Cite this article as: Popandopulo KI, Voskolupov AB, Bazlov SB, Popandopulo IK, Groshilin VS, Rodrigues AA. Results of using a new method of mesh fixation during transabdominal preperitoneal inguinal hernia repair. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):17–26. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-17-26>

Введение

Паховые грыжи являются широко распространенной хирургической патологией и встречаются в 2–4% популяции, у 27–43% мужчин и у 3–6% женщин [1, 2]. Развитие эндоскопических технологий и широкое применение синтетических эндопротезов привело к разработке и внедрению в клиническую практику ненапряжных видеоэндоскопических методов лечения паховых грыж с применением аллотрансплантатов. В настоящий момент накоплен большой опыт применения лапароскопических паховых герниопластик, которые представлены методиками лапароскопической трансабдоминальной преперитонеальной (transabdominal preperitoneal, TAPP) герниопластики и тотальной экстраперитонеальной (totally extraperitoneal, TEP) герниопластики, при которых укрепление передней брюшной стенки в области внутреннего пахового кольца и пахового промежутка выполняется с помощью уста-

новки сетчатого трансплантата в предбрюшинном пространстве. Обе методики применяются при лечении паховых грыж у взрослых пациентов на протяжении свыше 30 лет и доказали свою эффективность и безопасность [3, 4]. Однако, несмотря на это, многие вопросы по снижению риска осложнений и рецидива заболевания, персонализированного подхода при выборе метода герниопластики остаются предметом научных споров [1–6].

Общее количество осложнений паховых TAPP-герниопластик, по мировым данным, составляет от 0,8 до 12% [7]. К ним относятся наличие выраженного болевого синдрома более, чем у 5% больных в раннем и отдаленном послеоперационных периодах, миграция, сворачивание или «сморщивание» сетчатого трансплантата с последующим рецидивом грыжи. Эти осложнения непосредственно зависят от способа фиксации эндопротеза в предбрюшинном пространстве.

Основной причиной развития хронической послеоперационной боли в паховой области является травма в зоне прохождения ветвей подвздошно-подчревного и подвздошно-пахового нервов при использовании такеров. Миграция или сворачивание сетчатого эндопротеза также напрямую зависит от способа его фиксации. Несмотря на имеющиеся данные об относительной безопасности расположения сетчатого импланта без его фиксации, смещение эндопротеза с последующим рецидивом грыжи регистрируются более, чем в 2% случаев лапароскопической герниопластики [2]. Недостаточная фиксация протеза ведет к рецидиву, а травма окружающих тканей увеличивает частоту mesh-ассоциированных осложнений – миграции протеза, развития спаек, хронической боли и инфицирования [8, 9]. Все это определяет необходимость поиска новых безопасных способов фиксации сетчатого эндопротеза с целью снижения частоты осложнений после видеоэндоскопических оперативных вмешательств у больных с паховыми грыжами.

Нами разработан и внедрен в клиническую практику новый способ фиксации аллотрансплантата при выполнении TAPP (патент РФ RU 2814607 C1 от 30.05.2023 г.). Настоящая работа посвящена оценке результатов применения предложенного нами способа фиксации эндопротеза.

Цель

Оценить результаты применения нового метода фиксации сетчатого эндопротеза при выполнении TAPP.

Материалы и методы

Все исследования проводились в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека» пересмотра 2013 г. Все протоколы исследований были одобрены Этическими комитетами клиник/учреждений. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

Работа выполнена по дизайну наблюдательного клинического исследования. В исследование было включено 79 больных с паховыми грыжами, которым была выполнена TAPP в условиях МБУЗ КГК БСМП МЗ КК г. Краснодара и ГБУЗ Каневской ЦРБ. Выборка осуществлялась сплошным методом в соответствии с критериями включения и невключения в исследование. Критериями включения пациентов в исследование были: пациенты с первичными или рецидивными паховыми грыжами в возрасте от 18 до 65 лет, при отсутствии противопоказаний к общему обезболиванию и напряженному карбоксиперитонеуму. Критерии невключения: пахово-мошоночные грыжи, ущемленные паховые грыжи, коморбидная патология, служащая

противопоказанием к напряженному карбоксиперитонеуму. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, асоциальный статус пациента. Все больные были разделены на 3 группы. В основную группу вошли 27 (34,2%) пациентов с фиксацией эндопротеза по предложенному нами способу (патент РФ RU 2814607 C1 от 30.05.2023 г.). Первую контрольную группу составили 30 (38%) больных с фиксацией сетчатого эндопротеза с применением эндостеплера. Вторая контрольная группа состояла из 22 (27,8%) больных, у которых фиксация сетчатого эндопротеза в предбрюшинном пространстве не осуществлялась. Группы формировались методом простого случайного отбора. Во всех случаях для пластики использовали эндопротез-сетку Эсфил (ООО «Линтекс», Россия), бело-синий, 10×15 см. Все операции в группах наблюдения выполнялись единым составом оперирующей бригады врачей-хирургов. При проведении исследования использовали современную классификацию Европейского общества герниологов (European Hernia Society, EHS) табличного типа 2007 г. (табл. 1).

Таблица 1

Современная классификация паховых грыж EHS 2007

Table 1

European Hernia Society classification of inguinal hernias (2007)

		P	R		
	0	1	2	3	x
L					
M					
F					

Согласно представленной таблице, P (primary hernia) – первичная грыжа, R (recurrent hernia) – рецидивная грыжа, L (lateral/indirect hernia) – косая грыжа, M (medial/direct hernia) – прямая грыжа, F (femoral hernia) – бедренная грыжа. По размерам грыжевых ворот: 0 (no hernia detectable) не выявлено, 1 = до 1,5 см – one finger (один палец); 2 = до 3 см – two fingers (два пальца); 3 = более 3 см – more than two fingers (более 2-х пальцев); x – not investigated (не исследовано) [10].

В раннем и отдаленном послеоперационном периоде оценивалась общая частота осложнений в виде выраженности и длительности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) [11], образование гематом и сером в области имплантата, неврологические проявления (невралгии и парестезии), а также частота миграции или сморщивания эндопротеза и рецидива грыжи. Оценку состояния синтетического эндопротеза проводили при ультразвуковом исследовании перед выпиской больного из стационара и через 6 мес. после операции с помощью аппарата

Aloka SSD 500 (Hitachi Aloka Medical LTD, Япония). Качество жизни пациентов через 6 мес. после операции оценивали по шкале комфорта Каролинского университета (Carolinas Comfort Scale, CCS), валидность которой признана большинством герниологов [12]. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Средние величины представлялись в виде значения M и стандартного отклонения SD ($M \pm SD$). При отсутствии признаков нормального распределения величины представлялись в виде медианы Me и процентилей (25 и 75%). Достоверность различий в выборках определяли с помощью непараметрических методов по критериям Манна-Уитни и Вилкоксона. Структурные доли сравнивали по критерию Хи-квадрат Пирсона, при числе случаев менее 5 использовали точный критерий Фишера. Значение $p \leq 0,05$ считали статистически значимым для всех видов анализа.

Ограничения исследования: представленные в статье данные носят промежуточный характер. Окончательная обработка материала будет выполнена при достижении достаточного числа исследований. Авторами продолжается работа по набору клинического материала для увеличения объема выборки, необходимого для проведения его обработки. Планируемый объем выборки не менее 270 случаев при статистической мощности – 0,8, уровне статистической значимости – 0,05.

Результаты

Группы больных, включенных в исследование, были сопоставимы по гендерному составу и среднему возрасту (табл. 2).

При оценке характеристик грыж по классификации EHS 2017 в большинстве случаев также установлено отсутствие значимой разницы между группами наблюдения (табл. 3).

Таблица 2
Значения медиан возраста (Me (25;75%)) и долей по гендерному признаку в группах наблюдения
Table 2
Median age (Me [25%;75%]) and gender fractions in the study groups

Параметр	Группа наблюдения			$p1; p2$
	Основная (n=27)	1-я контрольная (n=30)	2-я контрольная (n=22)	
Возраст, лет	54 (41; 59)	56 (47; 62)	57 (48; 65)	0,077*; 0,086
Пол (муж./жен.)	22/5	24/6	18/4	0,871#; 0,825

Прим.: таблица составлена авторами; * – по критерию Манна-Уитни, # – по критерию χ^2

Note: The table was compiled by the authors; *, according to the Mann-Whitney test; #, according to the χ^2 test

Таблица 3
Распределение больных в группах наблюдения по классификации EHS
Table 3
Distribution of the patients from the study groups according to the European Hernia Society classification

Характеристики грыжи			Группы наблюдения						Всего
			основная	1-я контрольная		2-я контрольная			
				Абс (%)	Абс (%)	<i>p</i> *	Абс (%)	<i>p</i> ₁	
Р	L	1	2 (7,4%)	2 (6,7%)	>0,05	1 (4,5%)	<0,05	<0,05	5 (6,3%)
		2	7 (25,9%)	6 (20,0%)	>0,05	5 (22,7%)	>0,05	>0,05	18 (22,8%)
		3	5 (18,5%)	6 (20,0%)	>0,05	5 (22,7%)	>0,05	>0,05	16 (20,3%)
	M	1	–	1 (3,3%)	–	–	–	–	1 (1,3%)
		2	2 (7,4%)	3 (10,0%)	>0,05	2 (9,1%)	>0,05	>0,05	7 (8,9%)
		3	3 (11,1%)	3 (10,0%)	>0,05	2 (9,1%)	>0,05	>0,05	8 (10,1%)
R	L	1	–	1 (3,3%)	–	–	–	–	1 (1,3%)
		2	2 (7,4%)	1 (3,3%)	<0,05	2 (9,1%)	>0,05	<0,05	5 (6,3%)
		3	3 (11,1%)	3 (10,0%)	>0,05	2 (9,1%)	>0,05	>0,05	8 (10,1%)
	M	1	–	–	–	–	–	–	–
		2	–	1 (3,3%)	–	1 (4,5%)	–	>0,05	2 (2,5%)
		3	3 (11,1%)	3 (10,0%)	>0,05	2 (9,1%)	>0,05	>0,05	8 (10,1%)
ИТОГО:			27 (100%)	30 (100%)		22 (100%)			79 (100%)

Прим.: * – уровень достоверности по критерию χ^2 , при количестве наблюдений <5 по точному критерию Фишера

Note: *, the confidence level according to the χ^2 test; according to the Fisher exact test if <5 observations

В основной группе при выполнении ТАПП применяли оригинальный, предложенный нами способ фиксации сетчатого эндопротеза. Способ осуществлялся следующим образом: монополярными модульными лапароскопическими ножницами метценбаума (МНПО «Эндомедиум», Россия) отделяли брюшину от брюшной стенки. В брюшную полость через ранее установленный 2-й троакар диаметром 10 мм вводили в скрученном виде эндопротез-сетку Эсфил, белосиний, размером 10×15 см. Сетчатый трансплантат укладывали на освобожденный от брюшины участок, перекрывая края грыжевых ворот. Все слои брюшной стенки со стороны паховой грыжи, сетчатый трансплантат, а также брюшину прокалывали прямой иглой длиной 48 мм и толщиной 1,12 мм с половиной длины хирургической рассасывающей нити Армакрил,

толщиной 1 мм, длиной 90 см (ООО «Армалайн», Россия), снаружи внутрь и вводили их в брюшную полость. Через второй 10 мм троакар внутрь брюшной полости проводили иглодержатель (МНПО «Эндомедиум», Россия), которым захватывали прямую иглу с половиной длины нити и выводили наружу в непосредственной близости – в 5 мм от первого прокола (рис. 1).

На коже завязывали узел без натяжения и тем самым сформировали первый стежок. Для достижения надежной фиксации сетчатого трансплантата выполняли 3 стежка по наружному и внутреннему краям сетчатого трансплантата, а также в центре.

В раннем послеоперационном периоде во всех группах пациентов оценивалась длительность и выраженность болевого синдрома по ВАШ (рис. 2).

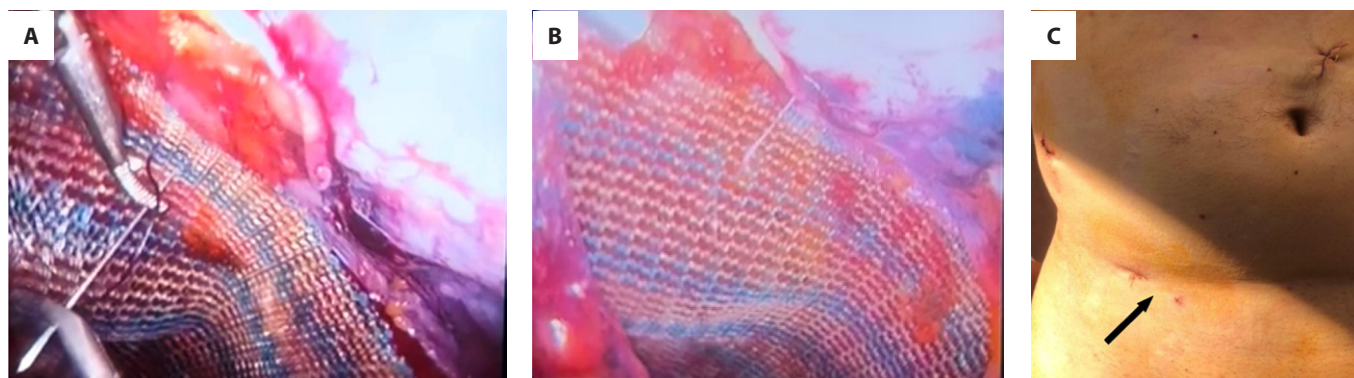


Рисунок 1. Фиксация сетчатого эндопротеза по оригинальной методике при проведении ТАПП (А – прокол передней брюшной стенки и протеза изнутри; В – фиксация края протеза узловым швом; С – вид передней брюшной стенки после операции (стрелкой указаны места вколов иглы))

Figure 1. Mesh fixation during transabdominal preperitoneal (TAPP) repair according to the original method (A, puncture of the anterior abdominal wall and mesh from the inside; B, fixation of the mesh edge with an interrupted suture; C, anterior abdominal wall after the surgery [the arrow indicates the sites of needle insertion])

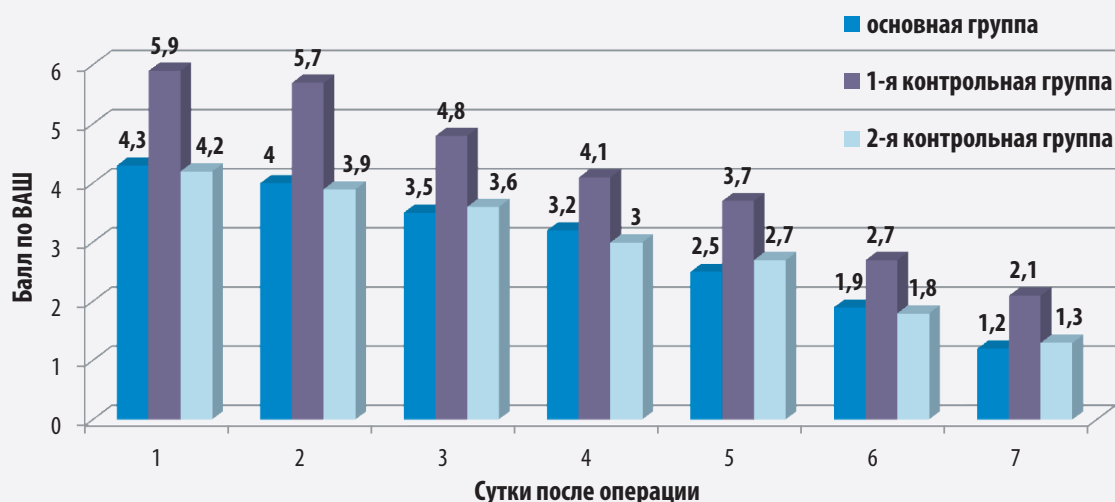


Рисунок 2. Динамика выраженности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде у больных в группах наблюдения (по оси X – сутки наблюдения; по оси Y – оценка в баллах по ВАШ)

Figure 2. Changes in the pain severity in the early postoperative period in the study groups (x-axis, observation day; y-axis, visual analog scale score)

Установлено, что на протяжении всего раннего послеоперационного периода длительность и выраженность болевого синдрома у пациентов основной группы были достоверно ниже ($U=17$; $p=0,01$), чем у больных 1-й контрольной группы и сопоставима с аналогичными показателями у пациентов, входящих во 2-ю контрольную группу. В течение первых суток после операции выраженность боли по ВАШ составила у больных основной группы – $4,3 \pm 0,4$, в 1-й и 2-й контрольных группах $4,2 \pm 0,3$ и $5,9 \pm 1,2$ соответственно. В дальнейшем у всех больных отмечалось плавное снижение выраженности болевого синдрома вплоть до полного его исчезновения у ряда пациентов основной и 2-й контрольной группы. В некоторых случаях в 1-й контрольной группе еще на 5-е сут. послеоперационного периода сохранялся слабо выраженный болевой синдром.

Во всех наблюдениях основной и 2-й контрольной группы в раннем послеоперационном периоде не потребовалось применения наркотических анальгетиков, и болевой синдром во всех случаях надежно купировался введением нестероидных противовоспалительных препаратов. Следует отметить, что в 2 (6,7%) случаях 1-й контрольной группы боли в раннем послеоперационном периоде носили неврологический характер и сочетались с явлениями парестезии. В основной группе больных явления легкой парестезии отмечены у 1 (3,7%) пациента, которые купированы к моменту выписки из стационара. В группе пациентов без фиксации эндопротеза неврологических проявлений и парестезий не было (табл. 4).

Общая частота ранних осложнений в основной группе составила 7,4%. Диагностировано по одному случаю парестезии и ощущение инородного тела в области установки сетчатого импланта. Частота

ранних послеоперационных осложнений в 1-й контрольной группе была достоверно выше ($p=0,027$ по критерию χ^2) и составила 16,7%. Осложнения были представлены 2 (6,7%) наблюдениями образования гематом и 1 (3,3%) случаем формирования серомы в предбрюшинном пространстве, которые потребовали применения пункционного лечения, физиотерапии и консервативной медикаментозной коррекции. Во 2-й контрольной группе частота осложнений в раннем послеоперационном периоде составила 9,1%, осложнения были представлены образованием гематомы и выраженным ощущением инородного тела по одному наблюдению (4,5%). Сроки пребывания в стационаре составили для пациентов основной группы $7,3 \pm 0,4$ дня, для 1-й контрольной группы (4,5%) – $7,7 \pm 1,1$ дня, для 2-й контрольной – $7,2 \pm 0,6$ дня и статистически достоверной разницы не имели.

Площадь устанавливаемого синтетического эндопротеза при проведении ТАРР у больных 2-й контрольной группы без фиксации импланта составила $150,0 \text{ см}^2$ и достоверно (по U-критерию Манна-Уитни) превышала размер протезов при других видах пластики, предполагающих фиксацию эндопротеза ($U_1=8$, $U_2=6$; $p_1=0,003$, $p_2=0,002$). В основной группе наблюдения средняя площадь устанавливаемого эндопротеза составила $133,7 \pm 11,1 \text{ см}^2$, в 1-й контрольной – $130,2 \pm 6,8 \text{ см}^2$. Перед выпиской выполнялось контрольное фронтальное ультразвуковое исследование с целью определения расположения и размеров сетчатого эндопротеза (рис. 3). На 7-е сут. после операции признаков смещения эндопротеза не выявлено ни у одного пациента в группах наблюдения, однако во 2-й контрольной группе у больных без фиксации сетчатого импланта отмечено статистически недостоверное

Таблица 4
Осложнения раннего послеоперационного периода у больных в группах наблюдения
Table 4

Early postoperative complications in the patients from the study groups

Осложнения	Группы пациентов					
	Основная (n=27)	1-я контрольная (n=30)		2-я контрольная (n=22)		
	Абс (%)	Абс (%)	p^*	Абс(%)	p_1	p_2
Образование гематомы	–	2 (6,7%)	0,023	1 (4,5%)	0,032	0,023
Ощущение инородного тела	1 (3,7%)	–	0,047	1 (4,5%)	0,078	0,038
Образование серомы	–	1 (3,3%)	0,045	–	–	0,04
Невралгии и парестезии	1 (3,7%)	2(6,7%)	0,033	–	0,035	0,022
ИТОГО:	2 (7,4%)	5 (16,7%)	0,008	2 (9,1%)	0,073	0,006

Прим.: * – по критерию χ^2 ; p_1 – достоверность различий показателей между основной и 2-й контрольной группой; p_2 – достоверность различий показателей между 1-й и 2-й контрольными группами

Note: *, according to the χ^2 test; p_1 , significance of differences in indicators between the main group and the second control group; p_2 , significance of differences in indicators between the first and the second control groups

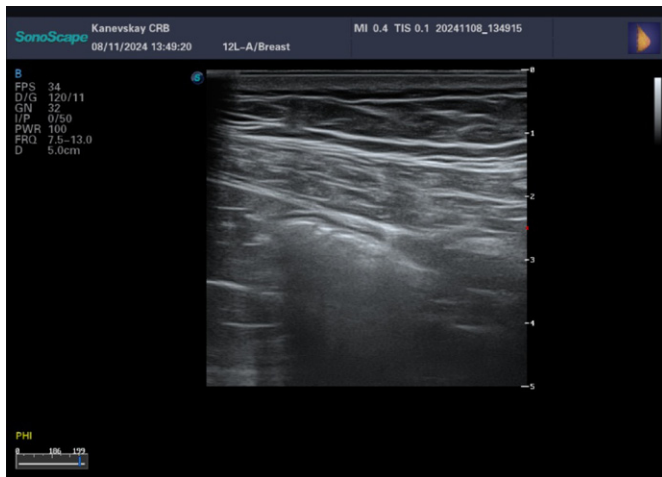


Рисунок 3. Сетчатый эндопротез на 7-е сут. после операции

Figure 3. Mesh on day 7 after the surgery

($p > 0,05$ по критерию Вилкоксона) уменьшение его относительной площади до $147,7 \pm 1,4$ см². В основной и в 1-й контрольной группах изменение размеров

имплантата также носило статистически недостоверный характер (табл. 5).

При проведении контрольного ультразвукового исследования через 6 мес. после операции у больных основной и 1-й контрольной групп выявлено небольшое, но достоверное уменьшение относительной площади сетчатого трансплантата в среднем на 7,5% (Т-критерий Вилкоксона = 4, $p = 0,038$), в 1-й контрольной на 9,2% (Т = 3, $p = 0,035$) от исходных показателей. Это связано с формированием фиброзной капсулы вокруг эндопротеза. У пациентов 2-й контрольной группы с большими грыжевыми воротами (МЗ по классификации ЕНС), которым фиксация эндопротеза не проводилась, уменьшение относительной площади имплантата составило в среднем 11,4% (Т = 2; $p = 0,03$). Это связано с явлениями дислокации эндопротеза у 1 (4,5%) больного 2-й контрольной группы, что привело к рецидиву грыжи. Анализ осложнений через 6 мес. после операции представлен в таблице 6.

В основной и 1-й контрольных группах не было зафиксировано явлений дислокации сетчатого имплантата

Таблица 5

Динамика размеров сетчатого эндопротеза через 7 дней и 6 мес. после проведенной ТАПП у больных в группах наблюдения

Table 5

Changes in the mesh size 7 days and 6 months after the TAPP repair in the study groups

Группы наблюдения		Сроки наблюдения				
		Исходно	7 дней		6 мес.	
		см ²	см ²	p^*	см ²	p^*
основная	Абс	133,7 $\pm$ 3,1	132,3 $\pm$ 4,3	0,467	123,7 $\pm$ 10,1	0,038
1-я контрольная	Абс	130,2 $\pm$ 6,8	127,7 $\pm$ 1,4	0,344	118,2 $\pm$ 9,7	0,035
	U; p^{**}	40; 0,362	19; 0,157	—	43; 0,0787	—
2-я контрольная	Абс	150,0	147,7 $\pm$ 11,4	0,084	133,8 $\pm$ 10,4	0,03
	U; p_1^{**}	17; 0,033	7,5; 0,043	—	17; 0,033	—
	U; p_2^{**}	6; 0,022	7; 0,031	—	12; 0,042	—

Прим.: * — по критерию Вилкоксона; ** — по критерию Манна-Уитни

Note: *, according to the Wilcoxon test; **, according to the Mann-Whitney test

Таблица 6

Осложнения отдаленного послеоперационного периода у больных в группах наблюдения

Table 6

Long-term postoperative complications in the study groups

Осложнения	Группы пациентов					
	Основная (n=27)	1-я контрольная (n=30)		2-я контрольная (n=22)		
	Абс (%)	Абс (%)	p^*	Абс (%)	p_1	p_2
Ограничение подвижности	1 (3,7%)	—	0,008	—	0,03	—
Ощущение инородного тела	1 (3,7%)	2 (6,7%)	0,542	1 (4,5%)	0,324	0,337
Миграция эндопротеза	—	—	—	1 (4,5%)	0,036	0,036
Невралгии и парестезии	—	2 (6,7%)	0,005	—	—	0,005
ИТОГО:	2 (7,4%)	4 (13,4%)		2 (9,1%)		

Прим.: * — по точному критерию Фишера; p_1 — достоверность различий показателей между основной и 2-й контрольной группой; p_2 — достоверность различий показателей между 1-й и 2-й контрольными группами

Note: *, according to the Fisher exact test; p_1 , significance of differences in indicators between the main group and the second control group; p_2 , significance of differences in indicators between the first and the second control groups

с развитием рецидива грыжи. В основной группе 1 (3,7%) пациент отмечал некоторые ограничения подвижности и дискомфорт в паховой области, еще у 1 (3,7%) больного были жалобы на ощущение инородного тела в области стояния сетчатого эндопротеза. Общая частота поздних осложнений в основной группе составила 7,4%, в 1-й контрольной – 13,4%, во 2-й контрольной – 13,6%. 2 (6,7%) больных из 1-й контрольной группы отметили, что жалобы на имеющиеся парестезии и невралгии в области проведенной пластики сохранялись в течение всего времени наблюдения, начиная с раннего послеоперационного периода.

При определении степени комфорта в отдаленном послеоперационном периоде установлено, что в основной группе средний показатель CCS составил $27,3 \pm 11,2$ балла, в 1-й контрольной – $44,2 \pm 7,3$ балла, во 2-й контрольной – $26,8 \pm 8,6$ балла. Показатели комфорта были сопоставимы в основной группе пациентов с фиксацией эндопротеза по предлагаемому способу и 2-й контрольной группе больных без фиксации протеза. В 1-й контрольной группе при фиксации эндопротеза стандартным способом уровень комфорта был достоверно ниже ($U=14$; $p=0,007$) за счет большего количества больных (13,4%) с хроническим болевым синдромом и ощущением инородного тела в зоне имплантации.

Обсуждение

Вопросы профилактики развития осложнений в виде образования сером, хронической послеоперационной боли, дислокации эндопротезов после проведения TAPP сохраняют свою актуальность и во многом носят дискуссионный характер. Это связано с увеличением частоты таких осложнений по мере все более широкого внедрения в клиническую практику лапароскопических методов герниопластики [5, 13]. Полученные нами показатели общей частоты осложнений после TAPP в целом соответствуют эпидемиологическим данным из различных источников литературы [4, 7, 13].

Наше исследование подтверждает низкую частоту инфекционных осложнений после лапароскопических операций по сравнению с открытыми методами герниопластики [14]. Установлено, что при отсутствии фиксации эндопротеза в раннем послеоперационном периоде практически отсутствует выраженный болевой синдром по сравнению с классическими способами фиксации эндопротеза. Предлагаемый нами способ фиксации сетчатого трансплантата позволяет получить сопоставимые результаты по выраженности болевого синдрома в сравнении со случаями без фиксации эндопротеза. Однако отсутствие фиксации эндопротеза в нашем наблюдении привело к «сморщиванию» и дислокации сетчатого импланта, что послу-

жило причиной развития рецидива грыжи у 1 (4,5%) пациента в данной группе наблюдения. Это подтверждает мнение о том, что фиксация сетчатого импланта должна выполняться при паховых грыжах с большими грыжевыми воротами (МЗ по классификации EHS) при лапароскопической коррекции грыжи, при отказе от использования герниостеплера [15, 16]. При этом увеличение площади устанавливаемого эндопротеза, по-видимому, не имеет решающего значения в связи с уменьшением его относительной площади в среднем на 10% через 6 мес. после проведения аллопластики.

Заключение

Предложенный способ фиксации сетчатого эндопротеза является атравматичным и обеспечивает низкую частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде в виде выраженного болевого синдрома по сравнению с применением эндостеплера. Кроме того, метод обеспечивает достаточную надежность фиксации по сравнению с методами без фиксации эндопротеза, что в первую очередь отражается на снижении частоты таких осложнений, как миграция эндопротеза и рецидив грыжи.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: К.И. Попандопуло, А.В. Восколупов, С.Б. Базлов, В.С. Грошилин

Проведение статистического анализа: С.Б. Базлов

Написание статьи: А.В. Восколупов, И.К. Попандопуло, А.А. Родригес

Исправление статьи: К.И. Попандопуло, А.В. Восколупов, С.Б. Базлов, А.А. Родригес

Утверждение окончательной версии: все авторы

Author contributions

Concept and design: K.I. Popandopulo, Voskolupov, Bazlov, Groshilin

Statistical analysis: Bazlov

Manuscript drafting: Voskolupov, I.K. Popandopulo, Rodrigues

Manuscript revising: K.I. Popandopulo, Voskolupov, Bazlov, Rodrigues

Final approval of the version to be published: All authors

Литература/References

1. Лымарь Ю.Ю., Ставцев М.Л., Супряга А.А., Юдин В.А. Послеоперационный период после хирургического лечения больных паховыми грыжами методом ненатяжной герниопластики с использованием имплантатов и аутоканевых лоскутов. *Московский хирургический журнал*. 2024;(1):25–34.
Lymar YuYu, Stavtsev ML, Supryaga AA, Yudin VA. Post-operative period after surgical treatment of patients with inguinal hernias by non-tension hernioplasty using implants and auto-tissue flaps. *Moscow Surgical Journal*. 2024;(1):25–34. (In Russ.).
2. Ооржак О.В., Шост С.Ю., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Павленко В.В. Паховые грыжи – эпидемиология, факторы риска, методы лечения (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(4):230–242. <https://doi.org/10.29413/abs.2021-6.4.21>
Oorzhak OV, Shost SYu, Moses VG, Moses KB, Pavlenko VV. Inguinal hernias – epidemiology, risk factors, treatment methods

(literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(4):230–242. (In Russ.). <https://doi.org/10.29413/abs.2021-6.4.21>

3. Baig S, Khandelwal N. TAPP surgeons have the last laugh!. *Hernia*. 2023;27(3):709. PMID: 37162639. <https://doi.org/10.1007/s10029-023-02798-9>

4. Зайцев О.В., Кошкина А.В., Хубезов Д.А., Юдин В.А., Барсуков В.В., Брагина И.Ю. Непосредственные и отдаленные результаты лапароскопической герниопластики при паховых грыжах с фиксацией сетчатого эндопротеза и без нее. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2020;179(4):22–28. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-4-22-28>

Zaitsev OV, Koshkina AV, Khubezov DA, Yudin VA, Barsukov VV, Bragina IYu. Immediate and long-term results of laparoscopic hernioplasty in inguinal hernias with and without mesh endoprosthesis fixation. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(4):22–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-4-22-28>

5. Yang H, Liu Y, Chen J, Shen Y. The management of mesh infection after laparoscopic inguinal hernia repair. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2019;29(1):40–42. PMID: 30531446. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000614>

6. Гусейнова Г.Т. Влияние различных методов герниопластики на состояние кровотока в сосудах семенного канатика и герминативную функцию мужчин с паховыми грыжами. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(1):132–138. <https://doi.org/10.17816/kmj2020-132>

Guseynova GT. Influence of various methods of hernia repair on the state of blood flow in the vessels of the spermatic cord and germination function of the testicle in men with inguinal hernias. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(1):132–138. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/kmj2020-132>

7. Сажин А.В., Климиашвили А.Д., Кочиай Э. Лапароскопическая трансабдоминальная преперитонеальная и тотальная экстраперитонеальная паховая герниопластика, преимущества и недостатки. *Российский медицинский журнал*. 2015;21(6):46–49.

Sazhin AV, Klimiashvili AD, Kochiay E. The laparoscopic transabdominal preperitoneal and total extraperitoneal inguinal hernioplasty: advantages and shortcomings. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2015;21(6):46–49. (In Russ.).

8. Галлямов Э.А., Агапов М.А., У Ч. и др. Лапароскопический подход в лечении паховых грыж у пациентов после радикальной простатэктомии: сравнение результатов TAPP и TEP. *Хирургическая практика*. 2022;(2):43–50. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-2-43-50>

Gallyamov EA, Agapov MA, Wu Z, et al. Laparoscopic approach in the treatment of inguinal hernias in patients after radical prostatectomy: comparison of TARR and TER results. *Surgical Practice*. 2022;(2):43–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-2-43-50>

9. Aldohayan A, Bamehriz F, Khalid Alghamdi G, et al. A novel use of fully absorbable Phasix™ mesh for laparoscopic inguinal hernia repair. *JSLS*. 2020;24(3):e2020.00041. PMID: 32831545. PMID: PMC7434400. <https://doi.org/10.4293/JSLS.2020.00041>

10. Сигуа Б.В., Земляной В.П., Семин Д.С. Новый вариант классификации паховых грыж. *Эндоскопическая хирургия*. 2019;25(6):18–22. <https://doi.org/10.17116/endoskop20192506118>

Sigua BV, Zemlyanoy VP, Semin DS. A new version of the classification of inguinal hernias. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2019;25(6):18–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/endoskop20192506118>

11. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974; 2(7889):1127–1131. PMID: 4139420. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)90884-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)90884-8)

12. Piltcher-da-Silva R, Soares PSM, Martins EF, Wayerbacher LF, Cavazzola LT. Validation of the Carolinas Comfort Scale (CCS) in Brazil: a hernia-specific quality of life questionnaire. *Hernia*. 2024;28(5):1783–1788. PMID: 38852123. <https://doi.org/10.1007/s10029-024-03083-z>

13. Singh B, Gupta V, Gupta S. Pseudoaneurysm: a complication of laparoscopic inguinal hernia repair. *Int J Surg Case Rep*. 2019;54:39–41. PMID: 30513497. PMID: PMC6280018. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.11.045>

14. Шарафутдинов Д.М., Шавалеев Р.Р., Кабиров И.Р., Павлов В.Н. Профилактика послеоперационных осложнений после робот-ассистированной трансабдоминальной преперитонеальной пластики: клинический случай. *Креативная хирургия и онкология*. 2022;12(4):345–349. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-4-345-349>

Sharafutdinov DM, Shavaleev RR, Kabirov IR, Pavlov VN. Preventing postoperative complications after robot-assisted transabdominal preperitoneal repair: clinical case. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(4):345–349. (In Russ.). <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-4-345-349>

15. Акимов В.П., Крикунов Д.Ю., Паршин Д.С., Михайличенко В.Ю., Тоидзе В.В., Чургулия М.З. Возможности использования клеевого метода фиксации сетчатого имплантата при лапароскопическом лечении паховых грыж. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018;21(1):7–14.

Akimov VP, Krikunov DYU, Parshin DS, Mikhailichenko VYu, Toidze VV, Churgulia MZ. Possibilities of using the adhesive method of fixation of mesh implants in laparoscopic treatment of inguinal hernias. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2018;21(1):7–14. (In Russ.).

16. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018;22(1):1–165. PMID: 29330835. PMID: PMC5809582. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1668-x>

Сведения об авторах

Попандопуло Константин Иванович, д. м. н., заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8668-7442>

Восколупов Александр Валерьевич, заведующий хирургическим отделением, Каневская центральная районная больница (станция Каневская, Краснодарский край, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-8982-609X>

Базлов Сергей Борисович, к. м. н., доцент кафедры факультетской и госпитальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0610-3516>

Попандопуло Иван Константинович, клинический ординатор кафедры факультетской и госпитальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-1835-0566>

Грошин Виталий Сергеевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Родригес Алиса Александровна, клинический ординатор, кафедра факультетской и госпитальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0003-6613-2321>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Konstantin I. Popandopulo, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8668-7442>

Alexander V. Voskolupov, Head of the Surgery Unit, Kanevskaya Central District Hospital (Kanevskaya stanitsa, Krasnodar Region, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-8982-609X>

Sergey B. Bazlov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0610-3516>

Ivan K. Popandopulo, Resident, Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). <https://orcid.org/0009-0008-1835-0566>

Vitalii S. Groshilin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Surgical Disease Department No. 2, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9927-8798>

Alisa A. Rodrigues, Resident, Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0003-6613-2321>

Conflict of interest: none declared.



Beyond the Surface: Delving Deeper Into Leukoaraiosis With Multivoxel Magnetic Resonance Spectroscopy

©Ragitha Ramesh, Arunan Subbiah*, Senthilkumar Aiyappan, Sabari Ramesh

SRM Medical College Hospital and Research Centre, SRM Institute of Science and Technology, Kattankulathur, India

* Arunan Subbiah, SRM Medical College Hospital and Research Centre, SRM Institute of Science and Technology, Kattankulathur, Tamil Nadu – 603203, India, drarunan@yahoo.com

Received: September 23, 2024. Received in revised form: November 20, 2024. Accepted: December 25, 2024.

Abstract

Objective: To investigate metabolite changes in patients with leukoaraiosis employing multivoxel magnetic resonance spectroscopy (MRS) with the focus on periventricular white matter and explicate the biochemical alterations associated with leukoaraiosis and their impact on lesion load.

Methods: This prospective study was conducted on 64 patients with a known history of leukoaraiosis (mean age, 66.40 ± 8.96 years; 54 men and 10 women) referred for magnetic resonance imaging, wherein MRS was performed. For comparison, 128 age- and gender-matched healthy individuals (mean age, 61.98 ± 8.18 years; 40 men and 88 women) who comprised the control group also underwent MRS. We correlated metabolite ratios (NAA/Cr, NAA/Cho, and Cho/Cr) analyzed on MRS with lesion load measured by semiautomated software.

Results: The NAA/Cr ratio was significantly lower, whereas the NAA/Cho ratio was significantly higher in the control group compared with the patients with leukoaraiosis ($P < .0001$). The Cho/Cr ratio was also significantly higher in the controls compared with the patients with leukoaraiosis ($P < .0034$). This suggests that patients with leukoaraiosis exhibit significant metabolic differences compared with healthy controls. We observed no correlation between the metabolite ratios and lesion load, which indicates that the degree of white matter hyperintensities is not related to the metabolic changes in leukoaraiosis.

Conclusions: This study explicates the understanding of leukoaraiosis and underscores the potential of MRS as a biomarker for early diagnosis of leukoaraiosis.

Keywords: leukoaraiosis, multivoxel magnetic resonance spectroscopy, NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr, biomarkers

Cite this article as: Ramesh R, Subbiah A, Aiyappan S, Ramesh S. Beyond the surface: delving deeper into leukoaraiosis with multivoxel magnetic resonance spectroscopy. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):27–33. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-27-33>

Что скрывается за лейкоареозом? Углубленное изучение методом мультивоксельной магнитно-резонансной спектроскопии

©Р. Рамеш, А. Суббиах*, С. Айяппан, С. Рамеш

Больница и исследовательский центр медицинского колледжа SRM, Институт науки и технологий SRM, Каттанкулатур, Индия

* Арунан Суббиах, Больница и исследовательский центр медицинского колледжа SRM, Институт науки и технологий SRM, Каттанкулатур, шт. Тамилнад – 603203, Индия, drarunan@yahoo.com

Поступила в редакцию 23 сентября 2024 г. Исправлена 20 ноября 2024 г. Принята к печати 25 декабря 2024 г.

Резюме

Цель: Изучить метаболические изменения у пациентов с лейкоареозом посредством мультивоксельной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), уделив особое внимание перивентрикулярному белому веществу, и проанализировать биохимические изменения, связанные с лейкоареозом, и их влияние на объем поражения.

Методы: В данном проспективном исследовании приняли участие 64 пациента (средний возраст: $66,40 \pm 8,96$ лет; 54 мужчины и 10 женщин), имевших в анамнезе лейкоареоз и направленных на МРТ, в ходе которой им проведена мультивоксельная МРС. Для сравнения мультивоксельную МРС также выполнили 128 здоровым участникам, соотносящихся по возрасту и полу (средний возраст: $61,98 \pm 8,18$ лет; 40 мужчин и 88 женщин) и вошедших в контрольную группу.

Соотношения метаболитов NAA/Cr, NAA/Cho и Cho/Cr, проанализированные с помощью мультивоксельной МРС, коррелировали с объемом поражения, измеренным полуавтоматической программой.

Результаты: Соотношение NAA/Cr было достоверно ниже, а соотношение NAA/Cho достоверно выше в контрольной группе по сравнению с пациентами с лейкоареозом ($p < 0,0001$); кроме того, соотношение Cho/Cr было достоверно выше в контрольной



ной группе по сравнению с пациентами с лейкоареозом ($p < 0,0034$). Это свидетельствует о том, что пациенты с лейкоареозом демонстрируют существенные метаболические различия по сравнению со здоровыми участниками. Кроме того, не наблюдалось корреляции между соотношением метаболитов и объемом поражения, что указывает на то, что выраженность гиперинтенсивности белого вещества не связана с метаболическими изменениями при лейкоареозе.

Заключение: Данное исследование расширяет понимание лейкоареоза и подчеркивает потенциал применения мультивоксельной МРС в качестве биомаркера для ранней диагностики лейкоареоза.

Ключевые слова: лейкоареоз, мультивоксельная магнитно-резонансная спектроскопия, NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr, биомаркеры

Цитировать: Рамеш Р., Суббиях А., Айаппан С., Рамеш С. Что скрывается за лейкоареозом? Углубленное изучение методом мультивоксельной магнитно-резонансной спектроскопии. *Инновационная медицина Кубани. 2025;10(1):27–33. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-27-33>*

Introduction

Leukoaraiosis (LA), also known as white matter hyperintensities (WMH), is commonly observed on magnetic resonance imaging (MRI) scans of older adults and individuals with vascular risk factors. Characterized by areas of high signal intensity on T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI sequences, LA primarily affects the periventricular and subcortical white matter in the brain. These lesions are associated with a variety of neurological and cognitive impairments, including dementia, gait disturbances, and cerebral small vessel disease. Furthermore, LA is linked to adverse clinical outcomes, such as cognitive decline and increased risk of stroke.^{1,2}

The LA pathophysiology involves chronic ischemic damage due to hypoperfusion, leading to demyelination, axonal loss, and gliosis within the affected white matter.³ Despite its clinical importance, precise mechanisms underlying LA development and progression are not fully understood. This knowledge gap underscores the need for more detailed investigation into metabolic and biochemical changes associated with these lesions. Previous studies primarily focused on structural aspects of LA, using imaging modalities, eg, MRI, to quantify lesion load and distribution.³ However, there is growing recognition of the need to explore the metabolic changes associated with these lesions to gain a more comprehensive understanding of their pathophysiology. Advanced imaging techniques, such as multivoxel magnetic resonance spectroscopy (MRS), can be crucial in this effort.

MRS offers a promising approach: noninvasive in vivo measurement of various brain metabolites, providing a window into the brain's biochemical environment. Analyzing metabolite ratios, such as N-acetyl aspartate to creatine (NAA/Cr), N-acetyl aspartate to choline (NAA/Cho), and choline to creatine (Cho/Cr), gives insights into neuronal health, membrane turnover, and cellular energy metabolism.⁴ These metabolic markers are essential for understanding the pathophysiological changes occurring in LA.

Our study aims to delve deeper into the metabolic alterations in LA using multivoxel MRS, specifically focusing on the periventricular white matter, a frequently affected region. The choice of an intermediate echo time (TE) (135 milliseconds) is critical for optimizing the detection of these metabolites and minimizing the overlap of their signals.^{5,6} By correlating these metabolite ratios

with the lesion load, we aim to elucidate the metabolic changes that occur in the LA progression. Understanding these changes is essential for developing targeted therapeutic interventions and improving clinical outcomes.

This study leverages the capabilities of MRS to explore the metabolic landscape of LA. By examining key metabolite ratios and their relationship with lesion severity, we aim to contribute to the growing body of knowledge on the pathophysiology of white matter lesions. Our findings have the potential to inform future research and clinical practices aimed at mitigating the LA impact on the brain health and cognitive function.

Methods

Image Acquisition

Brain MRI was performed using a MAGNETOM ESSENZA – a Tim+Dot system 1.5 T scanner with a 16-channel head/neck coil (Siemens Healthineers, Germany). This setup enabled both standard MRI and MRS without repositioning. The routine brain MRI sequences included T1-weighted (repetition time [TR], 500 ms; TE, 8.9 ms; slice thickness, 5.0 mm; distance factor, 30%; number of slices, 23; voxel size, $0.7 \times 0.7 \times 5.0$ mm; flip angle, 90° ; field of view [FOV], 230×230 mm), T2-weighted (TR, 4290 ms; TE, 101 ms; slice thickness, 5.0 mm; distance factor, 30%; number of slices, 23; voxel size, $0.5 \times 0.5 \times 5.0$ mm; flip angle, 150° ; FOV, 230×230 mm), and T2 FLAIR axial images (TR, 9000 ms; TE, 92 ms; slice thickness, 5.0 mm; distance factor, 30%; number of slices, 23; voxel size, $0.4 \times 0.4 \times 5.0$ mm; flip angle, 150° ; FOV, 230×220 mm).

WMH Volume Measurement

Hyperintense signal changes, indicative of LA, were visually graded on MRI scans. Volume measurements of these regions were further validated using ITK-SNAP 4, semiautomated software supported by the Chan Zuckerberg Initiative through grant “Bridging the Gap In Medical Image Analysis and Biomechanics with ITK-SNAP” (Figure 1). During the active contour step, the low threshold mode was adjusted to automatically segment and isolate hyperintense areas. Only periventricular WMH within the 1H-MRS area were analyzed.

Multivoxel MRS (1H-MRS)

1H-MRS was employed to accurately measure metabolite concentrations in specific brain regions. Sagittal and coronal T1-weighted spin-echo and coronal T2-weighted

Рисунок 1. А–С – T2-взвешенные изображения в режиме FLAIR в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях (желтая рамка – область исследования в 3-х плоскостях, выбранная для спектроскопии); D – мультивоксельные магнитно-резонансные спектры, полученные из перивентрикулярной области у пациента с поражением 3-й степени по шкале Фазекаса

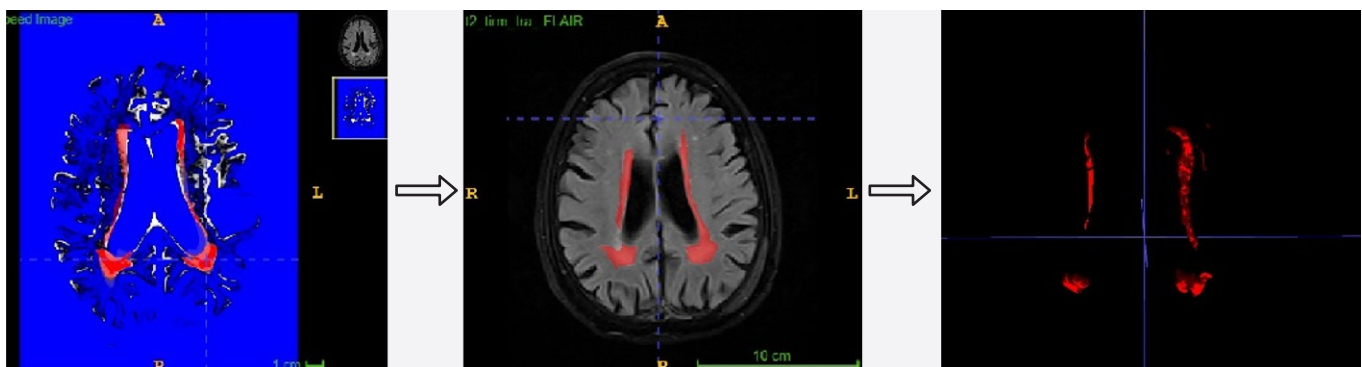


Рисунок 2. Этапы измерения объема посредством полуавтоматической сегментации с помощью программы ITK-SNAP

Statistical Analysis

Corp, USA). Demographic characteristics were evaluated using the χ^2 test. The independent samples t test was applied to compare the means between the controls and the disease group, with statistical significance set at $P < .05^*$. The Pearson correlation coefficient was used to assess the relationship between metabolite ratios and lesion volume in the LA patients and lesion volumes in any of the grades.

Results

Our prospective study conducted between January 2022 and July 2023 received approval from the Institutional Review Board of the SRM Institutional Ethical Committee (8474/IEC/2022) and included a total of 192 patients: 64 adult patients (median, 31.5 years; range, 50–70 years; 10 women [15.62%] and 54 men [84.37%]) with a known history of LA (disease group) and 128 adult patients (median, 63.5 years; 88 women [68.75%] and 40 men [31.25%]) without LA (control group). The age of the participants ranged from 50 to 75 years, with the mean age of 66.40 and 61.98 years, respectively, and showed statistical significance at $P < .000797$. The proportion of men in the groups had no statistically significant difference ($P < .986437$), whereas the proportion of women had statistically significant difference between the groups, with $P < .0012$ (Table 1).

Patients with intracranial tumors, lacunar infarcts, stroke, recent head injuries, space-occupying lesions, multiple sclerosis, parkinsonism, psychiatric or associated mental disorders were excluded from this study to ensure that the observed changes were primarily due to LA. For the sake of compliance and complete data acquisition, all the patients provided informed consent.

The disease group (64 patients) exhibited changes in the periventricular white matter detected on T2-weighted FLAIR axial images and graded with the Fazekas scale by a neuroradiologist. These changes were not limited by severity and ranged from mild to severe LA. The participants had no significant disabilities on assessment by instrumental activities of daily living scales.^{7,8} Thus,

the study focused on individuals whose daily functional abilities were relatively unaffected by other conditions.

A total of 128 healthy participants were age- and gender-matched to those in the disease group to ensure comparability between the groups. The control participants were selected based on routine MRI scans as part of regular checkups, and their scans were reviewed to confirm the absence of any brain lesions or abnormalities. They had no history of head injury, seizures, stroke, or significant disabilities, were neurologically healthy and free from conditions that could affect the brain metabolism and structure.

MRS revealed that the NAA/Cr ratio was significantly lower, whereas the NAA/Cho ratio was significantly higher in the control group compared with the LA patients ($P < .0001$); also, the Cho/Cr ratio was significantly higher in the control group compared with the LA patients ($P < .0034$) (Table 2).

Discussion

This study highlights the effect of LA on the brain structure and function, using MRS to identify associated metabolic alterations. Older patients were more likely to belong to the disease group, possibly due to disease progression, comorbidities, or treatment differences, suggesting that age can be a significant factor in the disease progression and management. LA patients were generally older, emphasizing the need for age-specific management strategies.^{9,10}

Gender analysis showed a higher proportion of women in the control group and more men in the disease group, indicating potential gender-related factors in the disease management. This disparity may stem from biological, behavioral, or social differences, including medication adherence, lifestyle, and healthcare access, or such factors as hormones, comorbidities, and genetics.^{11–13}

The study revealed significant metabolic differences between the groups. The NAA/Cr ratio was lower in the controls compared with the LA patients, while the NAA/Cho ratio was higher in the control group compared with the disease group, indicating better neuronal health in the controls. Furthermore, the Cho/Cr ratio was higher in the control group, suggesting potential cellular turnover or inflammation. These findings underscore the complexity

Table 1
Clinical characteristics of the main and control groups

Таблица 1
Клиническая характеристика основной и контрольной групп

Groups	Age (years)	Men (%)	Women (%)
Control group (n=128)	61.98	31.25	68.75
Disease group (n=64)	66.40	84.37	15.62
P value	.000797	.986437	.001231

Table 2
NAA/Cr, NAA/Cho, and Cho/Cr ratios in the disease and control groups

Таблица 2
Соотношения NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr в основной и в контрольной группах

Ratio	Control group Mean	Disease group Mean	P value	t value
NAA/Cr	1.04	1.28	<.0001	–5.47306
NAA/Cho	1.98	1.64	<.0001	5.91039
Cho/Cr	2.12	1.56	.003389	2.7375

of metabolic changes and highlight the need for further investigation, particularly regarding the lower NAA/Cr ratio in the controls (Table 2).

The NAA/Cr ratio is commonly used as a marker of neuronal health and integrity.¹⁴ However, the lack of a significant correlation in this context suggests that NAA/Cr levels are not strongly associated with lesion volume in the disease group.¹⁵ Similar to the NAA/Cr ratio, the NAA/Cho ratio does not demonstrate a significant relationship with lesion volume in the disease group, further supporting the idea that these metabolic ratios may not be reliable indicators of lesion volume in this patient population.¹⁶

The mean Cho/Cr ratio of 1.642, with statistical insignificance ($P < .7228$) and weak positive correlation (0.0452) to lesion volume, indicates that only 0.2% of lesion volume variability is explained by the Cho/Cr ratio. These findings suggest that metabolic ratios (NAA/Cr, NAA/Cho, and Cho/Cr) do not significantly correlate with lesion volume in LA, rendering them poor predictors. Further, it indicates that other clinical or biological markers may assess lesion volume better, reflecting the complexity of disease mechanisms in LA patients¹⁷ (Table 3).

The NAA/Cr ratio reflects neuronal integrity, with reduced levels indicating neuronal loss or dysfunction. Lower NAA/Cr ratios correlate with increased white matter lesion burden in LA and are linked to cognitive decline and disease progression.¹⁸⁻²⁰ The NAA/Cho ratio highlights the balance between neuronal integrity (NAA) and membrane turnover (Cho).

Changes in the NAA/Cho ratio indicate alterations in neuronal health and metabolism. Studies link decreased NAA/Cho ratios to cognitive decline in LA, while elevated Cho/Cr ratios, markers of membrane turnover and cellular proliferation, are observed in WMH.^{21,22}

The mean NAA/Cr and Cho/Cr ratios showed statistical insignificance and a weak correlation with grade 1 lesion load, reinforcing that metabolic ratios are not strong indicators of lesion volume in early-grade lesions.¹⁵ Similarly, the mean NAA/Cr and NAA/Cho ratios for grade 2 and 3 lesions also demonstrated statistical insignificance and a weak correlation, suggesting that none of these ratios reliably predict lesion volume (Table 4).

The mean NAA/Cho ratio of 1.612 and the mean Cho/Cr ratio of 1.684 showed a weak positive correlation

Table 3
Correlation of NAA/Cr, NAA/Cho, and Cho/Cr ratios with lesion volume

Таблица 3
Соотношение NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr с объемом поражения

Ratio	Mean	Correlation coefficient	P value	R ² value
Disease group (N = 64)				
NAA/Cr	1.28	-0.0293	.820054	0.0009
NAA/Cho	1.565	0.0073	.954346	0.0001
Cho/Cr	1.642	0.0452	.722848	0.002

Table 4
Correlation of NAA/Cr, NAA/Cho, and Cho/Cr ratios with grade 1-3 lesion volume in the leukoaraiosis patients

Таблица 4
Соотношения NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr при объеме поражения 1, 2 и 3 степени у пациентов с лейкоареозом

Ratio	Mean	Standard deviation	Correlation coefficient	P value	R ² value
Grade 1 (n=31)					
NAA/Cr	1.329	0.35	0.0522	.780334	0.0027
NAA/Cho	1.612	0.77	-0.1884	.31116	0.0355
Cho/Cr	1.684	0.47	0.0135	.942539	0.0002
Grade 2 (n=19)					
NAA/Cr	1.18	0.29	0.1979	.41671	0.0392
NAA/Cho	1.520	0.44	0.176	.471069	0.031
Cho/Cr	1.561	0.44	0.1862	.445321	0.0347
Grade 3 (n=14)					
NAA/Cr	1.321	0.43	0.1945	.525213	0.0378
NAA/Cho	1.514	0.40	0.1052	.720404	0.0111
Cho/Cr	1.657	0.36	-0.3471	.224166	0.1205

with age which implies that this ratio is not influenced by age and remains relatively stable across different ages in grade 1 lesions. The Cho/Cr ratio in Grade 3 patients shows a significant negative correlation with age.²³ This highlights that age might influence choline and creatine levels variably in more advanced stages of the disease and indicate alterations in membrane turnover or cellular density,²⁴ suggesting reduced cellular proliferation or metabolic shifts.²⁵ Therefore, the Cho/Cr ratio could serve as a potential biomarker for monitoring disease progression, tailoring more age-specific therapeutic approaches, and designing interventions that target metabolic pathways, potentially improving patient outcomes. Moreover, LA patients demonstrate elevated levels of choline, indicating ongoing cellular damage and repair processes within the white matter.

The metabolic changes in LA are complex, involving alterations in neuronal integrity and membrane turnover. However, no significant correlation was found between lesion load and these metabolic changes. Further research is needed to clarify the pathways underlying these alterations and their impact on disease progression and clinical outcomes.

Conclusions

The metabolic alterations observed in LA highlight the complex and multifactorial nature of this disease, particularly as it pertains to neuronal integrity and membrane turnover. It was also observed that the NAA/Cr and NAA/Cho ratios can be used as an analytical tool in the LA diagnosis. MRS provides valuable insights into the biochemical environment of the brain, offering potential biomarkers for early diagnosis and treatment strategies.

The lack of relationship between lesion volume and MRS metabolite ratios in LA suggests that the overall volume of the lesion alone is insufficient to accurately assess the biochemical environment or the extent of neuronal damage. Improved understanding of these mechanisms will be crucial in developing effective therapeutic strategies to address the metabolic components of LA, ultimately aiming to improve patient care and quality of life.

Authors contributions

Concept and design: R. Ramesh, Subbiah, Aiyappan

Manuscript drafting: R. Ramesh

Statistical analysis and administrative support: Aiyappan, S. Ramesh

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Subbiah, Aiyappan

Supervision: Subbiah

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: Р. Рамеш, А. Суббиях, С. Айаппан

Подготовка текста: Р. Рамеш

Проведение статистического анализа и административная поддержка: С. Айаппан, С. Рамеш

Критический пересмотр текста с внесением ценного интеллектуального содержания: А. Суббиях, С. Айаппан

Научное руководство: А. Суббиях

Литература/References

1. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al; STRIVE v1. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822–838. PMID: 23867200. PMCID: PMC3714437. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
2. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3666. PMID: 20660506. PMCID: PMC2910261. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>
3. Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):001140. Published correction appears in *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):e002006. PMID: 26104658. PMCID: PMC4599520. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001140>
4. Ben Salem D, Walker PM, Bejot Y, et al. N-acetylaspartate/creatine and choline/creatine ratios in the thalami, insular cortex and white matter as markers of hypertension and cognitive impairment in the elderly. *Hypertens Res.* 2008;31(10):1851–1857. PMID: 19015591. <https://doi.org/10.1291/hypres.31.1851>
5. Cudalbu C, Mlynárik V, Gruetter R. Handling macromolecule signals in the quantification of the neurochemical profile. *J Alzheimers Dis.* 2012;31 Suppl 3:S101–S115. PMID: 22543852. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120100>
6. Waragai M, Moriya M, Nojo T. Decreased N-acetyl aspartate/myo-inositol ratio in the posterior cingulate cortex shown by magnetic resonance spectroscopy may be one of the risk markers of preclinical Alzheimer's disease: a 7-year follow-up study. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(4):1411–1427. PMID: 28968236. PMCID: PMC5676849. <https://doi.org/10.3233/JAD-170450>
7. Modrego PJ, Fayed N. Longitudinal magnetic resonance spectroscopy as marker of cognitive deterioration in mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011;26(8):631–636. PMID: 22323830. PMCID: PMC10845573. <https://doi.org/10.1177/1533317511433809>
8. Viana-Baptista M, Bugalho P, Jordão C, et al. Cognitive function correlates with frontal white matter apparent diffusion coefficients in patients with leukoaraiosis. *J Neurol.* 2008;255(3):360–366. PMID: 18338199. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0661-9>
9. Kim SJ, Kwon OD, Han EB, et al. Impact of number of medications and age on adherence to antihypertensive medications: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(49):e17825. PMID: 31804305. PMCID: PMC6919523. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017825>
10. Maresova P, Javanmardi E, Barakovic S, et al. Consequences of chronic diseases and other limitations associated with old age - a scoping review. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1431. PMID: 31675997. PMCID: PMC6823935. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7762-5>
11. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. Science & Society Series on Sex and Science. *EMBO Rep.* 2012;13(7):596–603. PMID: 22699937. PMCID: PMC3388783. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.87>
12. Mauvais-Jarvis F. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity. *Biol Sex Differ.* 2015;6:14. PMID: 26339468. PMCID: PMC4559072. <https://doi.org/10.1186/s13293-015-0033-y>
13. Lin Q, Huang WQ, Ma QL, et al. Incidence and risk factors of leukoaraiosis from 4683 hospitalized patients: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):e7682. PMID: 28953609. PMCID: PMC5626252. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007682>

14. Kara F, Joers JM, Deelchand DK, et al. 1H MR spectroscopy biomarkers of neuronal and synaptic function are associated with tau deposition in cognitively unimpaired older adults. *Neurobiol Aging*. 2022;112:16–26. PMID: 35038671. PMCID: PMC8976711. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.12.010>
15. Barker PB, Lin DDM. In vivo proton MR spectroscopy of the human brain. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. 2006;49(2):99–128. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2006.06.002>
16. Soares DP, Law M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clin Radiol*. 2009;64(1):12–21. PMID: 19070693. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2008.07.002>
17. Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed*. 2000;13(3):129–153. Published correction appears in *NMR Biomed*. 2015;28(7):923–924. PMID: 10861994. [https://doi.org/10.1002/1099-1492\(200005\)13:3<129::aid-nbm619>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1099-1492(200005)13:3<129::aid-nbm619>3.0.co;2-v)
18. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(2):126–135. PMID: 20935330. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.204685>
19. Valdés Hernández Mdel C, Morris Z, Dickie DA, et al. Close correlation between quantitative and qualitative assessments of white matter lesions. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):13–22. PMID: 23075702. <https://doi.org/10.1159/000341859>
20. Hilal S, Mok V, Youn YC, Wong A, Ikram MK, Chen CL. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):669–674. PMID: 28600443. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315324>
21. Guo J, Yao C, Chen H, et al. The relationship between Cho/NAA and glioma metabolism: implementation for margin delineation of cerebral gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(8):1361–1370. PMID: 22729482. PMCID: PMC3407558. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1418-x>
22. Hund-Georgiadis M, Norris DG, Guthke T, von Cramon DY. Characterization of cerebral small vessel disease by proton spectroscopy and morphological magnetic resonance. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(2):82–90. PMID: 11490101. <https://doi.org/10.1159/000047686>
23. Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a 1H MRS study. *Neurology*. 2000;55(2):210–217. PMID: 10908893. PMCID: PMC2771162. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.2.210>
24. Ross AJ, Sachdev PS. Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004;44(2–3):83–102. PMID: 15003387. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2003.11.001>
25. Miller BL, Moats RA, Shonk T, Ernst T, Woolley S, Ross BD. Alzheimer disease: depiction of increased cerebral myo-inositol with proton MR spectroscopy. *Radiology*. 1993;187(2):433–437. PMID: 8475286. <https://doi.org/10.1148/radiology.187.2.8475286>

Author credentials

Ragitha Ramesh, PhD Scholar, Department of Radiodiagnosis, SRM Medical College Hospital and Research Centre, SRM Institute of Science and Technology (Kattankulathur, India). <https://orcid.org/0009-0009-3505-6155>

Arunan Subbiah, Professor and Head, Department of Neurology, SRM Medical College Hospital and Research Centre, SRM Institute of Science and Technology (Kattankulathur, India). <https://orcid.org/0000-0001-9793-5782>

Senthilkumar Aiyappan, Professor and Head, Department of Radiodiagnosis, SRM Medical College Hospital and Research Centre, SRM Institute of Science and Technology (Kattankulathur, India). <https://orcid.org/0000-0001-7603-0255>

Sabari Ramesh, Assistant Professor, Department of Radiodiagnosis, SRM Medical College Hospital and Research Centre, SRM Institute of Science and Technology (Kattankulathur, India). <https://orcid.org/0009-0001-8182-2545>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Рамеш Рагита, соискатель ученой степени PhD, кафедра радиодиагностики, Больница и исследовательский центр медицинского колледжа SRM, Институт науки и технологий SRM (Каттанкулатур, Индия). <https://orcid.org/0009-0009-3505-6155>

Суббнах Арунан, профессор и заведующий, кафедра неврологии, Больница и исследовательский центр медицинского колледжа SRM, Институт науки и технологий SRM (Каттанкулатур, Индия). <https://orcid.org/0000-0001-9793-5782>

Айяппан Сентилкумар, профессор и заведующий, кафедра радиодиагностики, Больница и исследовательский центр медицинского колледжа SRM, Институт науки и технологий SRM (Каттанкулатур, Индия). <https://orcid.org/0000-0001-7603-0255>

Рамеш Сабари, ассистент-профессор, кафедра радиодиагностики, Больница и исследовательский центр медицинского колледжа SRM, Институт науки и технологий SRM (Каттанкулатур, Индия). <https://orcid.org/0009-0001-8182-2545>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Оценка эффективности лучевых методов диагностики острого аппендицита в условиях приемного отделения

©А.Н. Катрич^{1,2}, С.В. Польшиков^{1*}, М.Л. Муханов^{1,2}, О.О. Хахалина^{1,2}, Р.Н. Оксюзан¹, Н.Г. Велигурова¹

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* С.В. Польшиков, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350901, Краснодар, ул. 1 мая 167, sergey.polshikov@mail.ru

Поступила в редакцию 4 ноября 2024 г. Исправлена 20 декабря 2024 г. Принята к печати 28 декабря 2024 г.

Резюме

Цель исследования: Оценка эффективности использования ультразвукового исследования (УЗИ) и контраст-усиленной компьютерной томографии (КТ) в диагностике острого аппендицита.

Материал и методы: В группу исследования включены 912 пациентов с подозрением на острый аппендицит (ОА), которым выполнено инструментальное исследование и оперативное лечение. Критерий включения: наличие данных патолого-гистологического исследования. Диагностическую эффективность оценивали путем определения чувствительности (Se), специфичности (Sp), точности (Ac), положительной (PPV) и отрицательной (NPV) прогностической ценности методов по соответствующим формулам. Статистическая обработка проводилась с помощью статистического пакета MedCalc® Statistical Software version 20.013 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Диагностическая эффективность представлена в виде ROC-кривых.

Результаты: Применение методов медицинской визуализации на дооперационном этапе позволяет установить верный диагноз ОА у 92,4% пациентов. Диагностическая эффективность УЗИ в исследуемой группе (n=912) составила: Se – 68,34%, Sp – 56,5%, Ac – 67,4% PPV – 95%, NPV – 12,9%; КТ с внутривенным контрастированием: Se – 94,4%, Sp – 76,9%, Ac – 92,5% PPV – 97,1%, NPV – 62,5%. Пороговое значение признака «диаметр измененного отростка» составило: для УЗИ >6,8 мм при Se – 91,3% и Sp – 57,1% площадь под кривой (AUC) – 0,720 ($p < 0,0001$); для КТ с внутривенным контрастированием >6,6 мм при Se – 95,5% и Sp – 83,3% площадь под кривой (AUC) – 0,966 ($p < 0,0001$).

Выводы: УЗИ обладает достаточной диагностической эффективностью для метода первой линии инструментальной диагностики у пациентов с подозрением на ОА. КТ с внутривенным контрастированием имеет более высокую диагностическую эффективность в диагностике ОА и применимо у пациентов с отрицательными данными УЗИ, у пациентов с высоким риском осложненных форм ОА и в качестве дополнительного дифференциального метода.

Ключевые слова: острый аппендицит, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография

Цитировать: Катрич А.Н., Польшиков С.В., Муханов М.Л., Хахалина О.О., Оксюзан Р.Н., Велигурова Н.Г. Оценка эффективности лучевых методов диагностики острого аппендицита в условиях приемного отделения. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):34–41. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-34-41>

Assessment of Diagnostic Radiology Methods Effectiveness in Acute Appendicitis Diagnosis in the Emergency Department

©Aleksey N. Katrich^{1,2}, Sergey V. Polshikov^{1*}, Mikhail L. Mukhanov^{1,2}, Oksana O. Khakhalina^{1,2}, Raisa N. Oksuzan¹, Natalia G. Veligurova¹

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Sergey V. Polshikov, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350901, Russian Federation, sergey.polshikov@mail.ru

Received: November 4, 2024. Received in revised form: December 20, 2024. Accepted: December 28, 2024.

Abstract

Objective: To assess the effectiveness of ultrasonography and contrast-enhanced computed tomography (CT) in diagnosing acute appendicitis.

Material and methods: The study group included 912 patients with suspected acute appendicitis who underwent imaging and surgery. The inclusion criterion is the availability of histopathological findings. To assess the diagnostic effectiveness, we determined



sensitivity (Se), specificity (Sp), accuracy (Ac), and positive (PPV) and negative (NPV) predictive values using the corresponding formulas. Statistical analyses were performed using MedCalc, version 20.013 (MedCalc Software Ltd, Belgium). The diagnostic effectiveness is presented as receiver operating characteristic curves.

Results: Preoperative imaging enabled to establish the correct diagnosis of acute appendicitis in 92.4% of patients. The diagnostic effectiveness of ultrasonography in the study group ($n=912$) was Se, 68.34%; Sp, 56.5%; Ac, 67.4%; PPV, 95%; NPV, 12.9%; that of contrast-enhanced CT, Se, 94.4%; Sp, 76.9%; Ac, 92.5%; PPV, 97.1%; NPV, 62.5%. The appendiceal diameter cutoff was >6.8 mm for ultrasonography, with Se of 91.3% and Sp of 57.1%, area under the curve (AUC), 0.720 ($P<.0001$); >6.6 mm for contrast-enhanced CT, with Se of 95.5% and Sp of 83.3%, AUC, 0.966 ($P<.0001$).

Conclusions: Ultrasonography has sufficient diagnostic effectiveness as the first-line imaging in patients with suspected acute appendicitis. Contrast-enhanced CT has higher effectiveness in diagnosing acute appendicitis and should be used in patients with negative ultrasonography findings, high risk of complicated acute appendicitis and as an additional tool for differential diagnosis.

Keywords: acute appendicitis, ultrasonography, computed tomography

Cite this article as: Katrich AN, Polshikov SV, Mukhanov ML, Khakhalina OO, Oksuzyan RN, Veligurova NG. Assessment of diagnostic radiology methods effectiveness in acute appendicitis diagnosis in the emergency department. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):34–41. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-34-41>

Введение

Среди пациентов, поступающих в отделения неотложной помощи, острый аппендицит (ОА) является самой распространенной хирургической патологией [1]. Точная предоперационная диагностика – ключевой фактор в улучшении результатов лечения, уменьшении летальности при ОА [2]. В последние годы с целью уменьшения числа диагностических неудач у пациентов с ОА широко используют различные инструментальные диагностические технологии. Для лучевой неинвазивной диагностики доступны три метода: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) (в т. ч. модифицированные протоколы – низкие дозы и ограниченная область исследования) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с режимом диффузно-взвешенного изображения (diffusion-weighted imaging, DWI) [3]. Субъективный характер лучевых диагностических методов и их операторозависимость диктуют необходимость проведения исследований с целью стандартизации и разработки критериев диагностики ОА с помощью методов медицинской визуализации [4]. Процент диагностических ошибок при ОА довольно высок, что может быть вызвано ошибками в алгоритме диагностики, в частности, у пациентов с атипичной клинической картиной ОА. Перечисленное указывает на необходимость исследований в этом направлении с целью стандартизации диагностических критериев ОА в наиболее часто применяемых методах лучевой диагностики, таких как УЗИ и КТ.

Цель работы

Сравнительная оценка эффективности использования УЗИ и контраст-усиленной КТ в диагностике острого аппендицита.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских данных 975 пациентов (общая группа пациентов), обратившихся в приемное отделение Научно-исследовательского института – Краевой клинической больницы

№ 1 им. проф. С.В. Очаповского за 2022 г. с абдоминальным болевым синдромом и подозрением на ОА, которым выполнен комплекс диагностических методик (лабораторное обследование, осмотр специалистов, УЗИ и КТ с внутривенным (в/в) контрастированием и лечебные мероприятия) – все они включены в группу исследования. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ. Все пациенты предварительно заполняли письменное информированное добровольное согласие о проведении научных исследований. Оперативное лечение выполнено 912 пациентам (группа исследования). Окончательный диагноз формировался на основании данных патолого-гистологического исследования (ПГИ) (критерий включения). Пациенты, отказавшиеся от проведения оперативного пособия, из дальнейшего исследования были исключены ($n=63$). Распределение пациентов представлено на рисунке 1.

Средний возраст в группе исследования ($n=912$) составил 37 лет ($M\pm m$ 7,5 лет). Половая принадлежность в группе исследования была следующей: 432 человек (47,4%) составили лица мужского пола, 480 (52,6%) человек – женского пола. Средний возраст мужчин – $37,1\pm 5,5$ лет ($M\pm m$), средний возраст

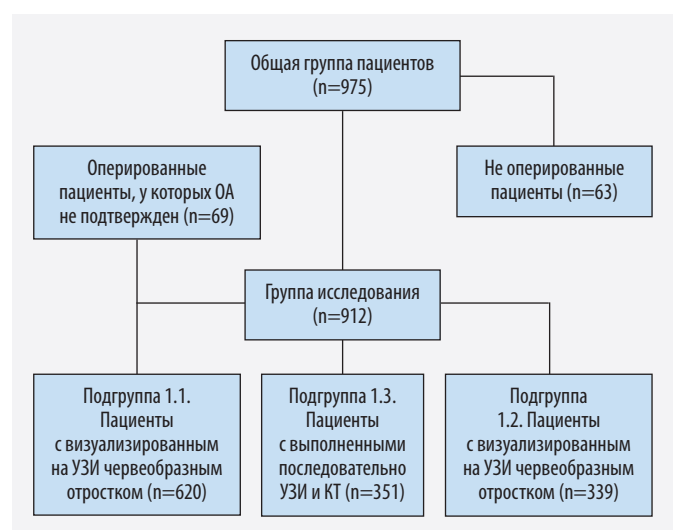


Рисунок 1. Распределение пациентов по группам/подгруппам
Figure 1. Distribution of patients by groups/subgroups

женщин – 37,5±6,4 года ($M \pm m$). Для оценки порогового значения диаметра червеобразного отростка у пациентов с подозрением на ОА из исследуемой группы ($n=912$) были сформированы две подгруппы 1.1 и 1.2. В подгруппу 1.1 вошли 620 пациентов, у которых при выполнении УЗИ был визуализирован и описан червеобразный отросток. В подгруппу 1.2 вошли пациенты, которым выполнено КТ с в/в контрастированием и визуализирован червеобразный отросток (339 человек). Из подгрупп 1.1 и 1.2 исключены пациенты, у которых на ПГИ были подтверждены новообразования аппендикса. 351 пациенту (38,5%) из исследуемой группы ($n=912$) выполнено УЗИ + КТ, для оценки и сравнения диагностической эффективности применяемых диагностических методов эти пациенты выделены в подгруппу 1.3.

Ультразвуковое исследование проводилось опытными специалистами (стаж более 5 лет) на УЗ-аппаратах: Acuson S2000 (Siemens Healthineers AG, Германия), Samsung Hs60 Exp (Samsung Healthcare, Южная Корея) при помощи конвексных датчиков с частотой 3–7 МГц и линейных датчиков с частотой 7,5–12 МГц в условиях кабинета УЗИ приемного отделения. Всем женщинам, которым выполнялось хирургическое лечение, УЗ-исследование было дополнено трансвагинальным УЗ-исследованием эндокavitальным датчиком 4–9 МГц для исключения острой гинекологической патологии. Компьютерная томография проводилась на сканерах: Siemens Somatom Definition AS 128 и Siemens Somatom Definition Flash 256 (Siemens Healthineers AG, Германия) с использованием неионного водорастворимого контрастного препарата Омнипак 350 (Iohexol) путем внутривенного введения с обязательным выполнением нативного (бесконтрастного) исследования, артериальной, портальной и отсроченной (через 5 мин) фаз с толщиной среза 2 мм. Всего КТ было выполнено 423 (43,1%) пациентам. Диагностическую эффективность оценивали путем определения чувствительности Se (%), специфичности Sp (%) и точности Ac (%); положительную прогностическую ценность PPV (%) и отрицательную прогностическую ценность NPV (%) – по соответствующим формулам: чувствительность % (Se) = $100 \times \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО})$; специфичность % (Sp) = $100 \times \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП})$; точность % (Ac) = $100 \times (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО})$; положительная прогностическая ценность, % (PPV) = $100 \times \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП})$; отрицательная прогностическая ценность, % (NPV) = $100 \times \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО})$, где ИП – истинно-положительные данные; ИО – истинно-отрицательные данные; ЛП – ложноположительные данные; ЛО – ложно-отрицательные данные. Отношение правдоподобия положительного результата (LR + j) рассчитано по формуле $\text{LR} + j = \text{Se} / (1 - \text{Sp})$; отношение правдоподобия отрицательного результата (LR – j) рассчитано по формуле $\text{LR} - j = 1 - \text{Se} / \text{Sp}$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета MedCalc version 20.013 (MedCalc Software Ltd, Бельгия; <https://www.medcalc.org>; 2021). Данные возраста представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$). Количественные данные представлены в виде медианы и 25–75% интервала (Me, Q25–Q75). Для выработки пороговых значений использовался ROC-анализ.

тано по формуле $\text{LR} - j = 1 - \text{Se} / \text{Sp}$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета MedCalc version 20.013 (MedCalc Software Ltd, Бельгия; <https://www.medcalc.org>; 2021). Данные возраста представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$). Количественные данные представлены в виде медианы и 25–75% интервала (Me, Q25–Q75). Для выработки пороговых значений использовался ROC-анализ.

Результаты

На первом этапе исследования в общей группе пациентов проведена сравнительная оценка чувствительности (Se), специфичности (Sp), точности (Ac), положительной (PPV) и отрицательной (NPV) прогностической ценностей, отношения правдоподобия положительного (LR+j) и отношения правдоподобия отрицательного результатов (LR-j) УЗИ, КТ брюшной полости в диагностике ОА. Результаты представлены в таблице 1.

Среди больных исследуемой группы ($n=912$) УЗИ выполнено 903 пациентам (99,1%), а КТ с внутривенным контрастированием – 360 пациентам (39,5%). У 843 пациентов (92,4%) ОА подтвердился интраоперационно и при ПГИ, у 69 оперированных больных (7,6%) диагноз ОА интраоперационно не подтвердился. Данные ПГИ пациентов этой подгруппы представлены на рисунке 2.

Таблица 1
Оценка диагностической эффективности УЗИ и КТ с в/в контрастированием в диагностике острого аппендицита в исследуемой группе ($n=912$)

Table 1
Assessment of the ultrasonography and contrast-enhanced CT effectiveness in diagnosing acute appendicitis in the study group ($n=912$)

УЗИ ($n=903$) 99%		КТ ($n=360$) 39,5%	
Se, %	68,34	(Se), %	94,4
Sp, %	56,5	(Sp), %	76,9
Ac, %	67,4	(Ac), %	92,5
PPV, %	95	(PPV), %	97,1
NPV, %	12,9	(NPV), %	62,5
LR+j	1,57	LR+j	4,08
LR-j	0,56	LR-j	0,073

Прим.: Se – чувствительность, Sp – специфичность, Ac – точность, PPV – положительная прогностическая ценность метода, NPV – отрицательная прогностическая ценность метода. Отношения правдоподобия положительного (LR+j) и отношения правдоподобия отрицательного результатов (LR-j)

Note: Se, sensitivity; Sp, specificity; Ac, accuracy; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+j, positive likelihood ratio; LR-j, negative likelihood ratio

Таблица 2

Медиана (Ме) диаметра (в мм) червеобразного отростка в подгруппах 1.1 и 1.2

Table 2

Median appendiceal diameter (mm) in subgroups 1.1 and 1.2

	Подгруппа 1.1 (n=620)		Подгруппа 1.2 (n=339)	
	измененный отросток (ОА)	неизмененный отросток	измененный отросток (ОА)	неизмененный отросток
Ме	9,8 мм	6,8 мм	10 мм	6 мм
(Q25–Q75), мм	8–11 мм	5–8,3 мм	8–13 мм	5–6,6 мм

Прим.: “Ме” – медиана диаметра червеобразного отростка. Q25–Q75 – 25 и 75% процентиля

Note: Me, median appendiceal diameter; Q25–Q75, 25 and 75% percentiles

нами был выполнен расчет пороговых значений диаметра аппендикулярного отростка. Результаты представлены в таблице 2.

Наличие морфологически верифицированных данных позволило выполнить ROC-анализ с целью определения пороговых значений диаметра червеобразного отростка в диагностике ОА. Данные, полученные в подгруппе 1.1, представлены на рисунке 4.

При интерпретации данных, полученных в результате проведенного ROC-анализа показателей диаметра червеобразного отростка, установлено, что исходя из баланса чувствительности и специфичности теста, пороговым значением для диагностики ОА является показатель «диаметр червеобразного отростка» $>6,8$ мм, с чувствительностью

91,3% и специфичностью теста 57,1%. Индекс Юдена – 0,485. Площадь под кривой ROC (AUC) – 0,720 ($p<0,0001$). Результаты ROC-анализа у пациентов подгруппы 1.2 представлены на рисунке 5.

При интерпретации данных, полученных в результате проведенного ROC-анализа показателей диаметра червеобразного отростка, установлено, что исходя из баланса чувствительности и специфичности теста, пороговым значением для диагностики ОА является показатель «диаметр червеобразного отростка» $>6,6$ мм, с чувствительностью 95,5% и специфичностью теста 83,3%. Индекс Юдена – 0,7942. Площадь под кривой ROC (AUC) – 0,966 ($p<0,0001$). В обеих подгруппах (1.1 и 1.2) установлено высокое качество теста: значения площади под кривой (AUC)

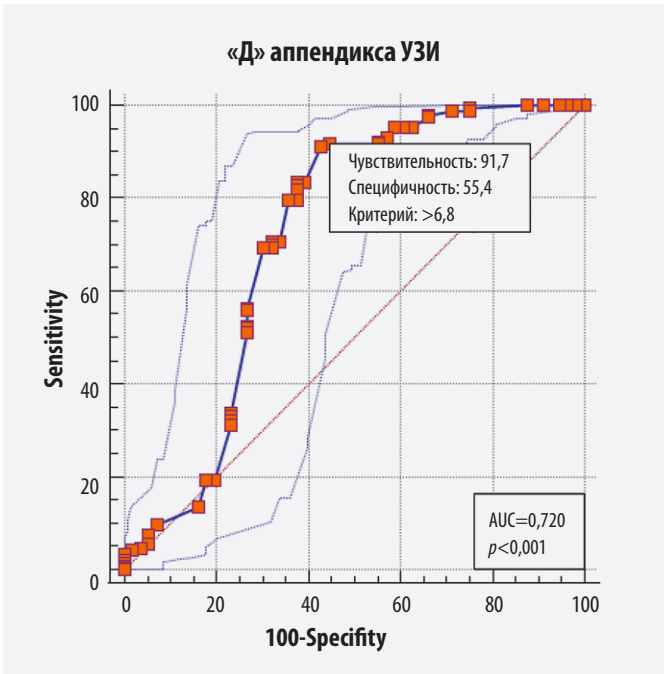


Рисунок 4. ROC-кривая для теста диаметр червеобразного отростка $>6,8$ мм – диагноз ОА в подгруппе 1.1 (n=620)
Прим.: Площадь под кривой ROC (AUC) – 0,720. Уровень значимости $p<0,0001$

Figure 4. Receiver operating characteristic (ROC) curve for the appendiceal diameter of >6.8 mm. Acute appendicitis diagnosis in subgroup 1.1 (n=620)

Note: Area under the curve (AUC), 0.720; $P<.0001$

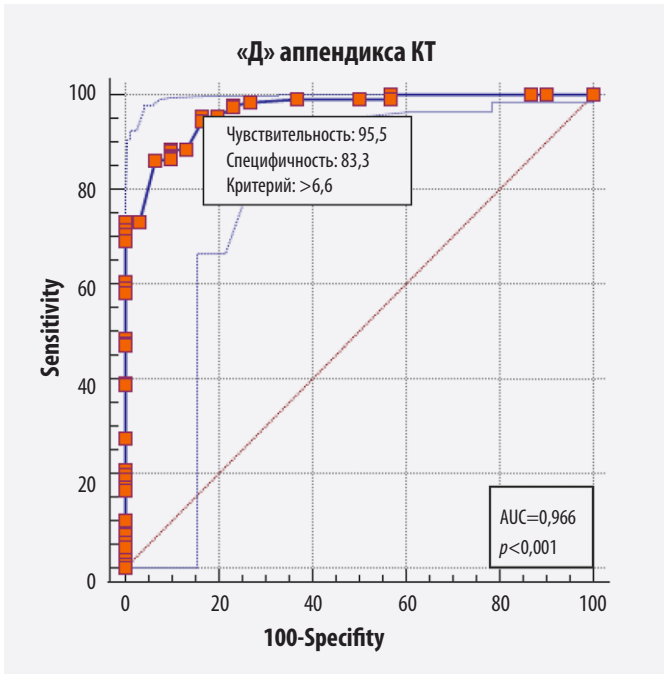


Рисунок 5. ROC-кривая для теста диаметр червеобразного отростка $>6,6$ мм – диагноз ОА в подгруппе 1.2 (n=339)
Прим.: Площадь под кривой ROC (AUC) – 0,966. Уровень значимости $p<0,0001$

Figure 5. ROC curve for the appendiceal diameter of >6.6 mm. Acute appendicitis diagnosis in subgroup 1.2 (n=339)

Note: AUC, 0.966; $P<.0001$

для диагностики ОА при УЗИ и КТ значимо отличались от 0,500 и рассматривались нами как показатель наивысшей информативности диагностического метода. Проведен анализ показателей диагностической эффективности УЗИ и КТ в подгруппе 1.3 ($n=351$). Чувствительность (Se), специфичность (Sp), точность (Ac), положительная прогностическая ценность (PPV) и отрицательная прогностическая ценность (NPV) УЗИ составили 30,7%, 84,6%, 36,7%, 94,1% и 13,25% соответственно. У 226 пациентов в этой подгруппе (64,4%), по данным УЗИ, отросток не был визуализирован, что и послужило основной причиной для выполнения КТ с в/в контрастированием. Осложненные формы ОА и атипичное расположение червеобразного отростка встречались в 15 (4,3%) случаях. Чувствительность (Se), специфичность (Sp), точность (Ac), положительная прогностическая ценность (PPV) и отрицательная прогностическая ценность (NPV) компьютерной томографии в подгруппе 1.3 составили 95,2%, 75%, 86,3%, 90% и 28,6% соответственно. Проанализирована диагностическая эффективность КТ у пациентов с отрицательными результатами УЗИ ($n=226$), полученные данные имели следующие значения: чувствительность – 94,4%, специфичность – 70%, точность – 93,4%, положительная прогностическая ценность – 98,6%, отрицательная прогностическая ценность – 36,8%.

Обсуждение

Ни один из известных симптомов не является патогномоничным для ОА и выявляется при некоторой другой острой хирургической патологии органов брюшной полости [5]. Во многих хирургических стационарах экстренной службы РФ УЗИ в основном применяют для поиска смежных патологий, выявления наличия жидкости в брюшной полости как косвенного признака ОА [6], а КТ и МРТ в диагностике ОА используют довольно редко. Достоверным прямым признаком наличия или отсутствия аппендицита является визуализация червеобразного отростка. Наши данные свидетельствуют о более, чем 90% эффективности анализируемых методов медицинской визуализации, основанной прежде всего на прямых признаках ОА в его диагностике с комбинацией УЗИ + КТ с в/в контрастированием. Полученные нами довольно высокие показатели диагностической эффективности УЗИ указывают на то, что метод следует рассматривать как инструментальное исследование первого уровня, позволяющее с высокой достоверностью исключить ОА (специфичность метода 56,5%) без использования дополнительных методов визуализации, особенно у пациентов низкого риска ОА, что в свою очередь не противоречит данным других исследователей [7–9]. Подобный подход предложен и в отечественных клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОА с поправкой

на использование диагностических шкал оценки риска ОА [10]. Согласно проведенному ретроспективному анализу, суммарная диагностическая эффективность УЗИ значительно ниже показателей для КТ с в/в контрастированием (табл. 1). Отношение правдоподобия положительного результата в общей исследуемой группе для КТ более, чем в 2 раза превышает показатели УЗИ и более низкое отношение правдоподобия отрицательного результата для КТ в сравнении с УЗИ подтверждают очень высокую диагностическую эффективность КТ с в/в контрастированием в диагностике ОА (табл. 1). Полученные показатели диагностической эффективности КТ с в/в контрастированием сопоставимы или выше данных других исследователей. Медиана (Me) диаметра измененного отростка у пациентов с ОА по данным УЗИ и КТ составила 9,8 и 10 мм соответственно. Пороговым значением диаметра измененного отростка у пациентов с ОА при наибольшей чувствительности и специфичности для КТ с в/в контрастированием является значение диаметра отростка 6,5 мм и более, а для серошкального УЗИ – значения более 6,8 мм. Проведенный нами ROC-анализ в подгруппах 1.1 и 1.2 подтверждает высокую диагностическую эффективность КТ с в/в контрастированием. При этом специфичность КТ с в/в контрастированием значительно выше специфичности УЗИ, что позволяет применять его в сложных диагностических случаях.

Показатели близки или сопоставимы с данными других исследователей. Н.Р. Chicaiza и соавт. (2018) в качестве порогового значения диаметра измененного отростка на серошкальном УЗИ и КТ с в/в контрастированием был принят диаметр 7 мм и более [11]. М.Н. Каминский (2017) в работе отметил, что чувствительность, специфичность и точность УЗИ в диагностике ОА при диаметре отростка 7 мм и более составили: 82,3%, 94,7%, 90,6% соответственно [6]. Значения диаметра отростка более 10,95 мм в нашем исследовании уменьшают чувствительность УЗИ до 20,6%, что может быть обусловлено ложной интерпретацией на УЗИ петель тонкой кишки, расположением отростка, конституциональными особенностями пациента, техникой обследования и комплексом факторов. КТ с в/в контрастированием имеет большую диагностическую эффективность в дифференциальной диагностике ОА с другой острой абдоминальной патологией.

Отдельного внимания заслуживает применение КТ после неинформативного УЗИ. Н.Н. Крылов и А.В. Самохвалов (2016) в своей работе отметили, что нативное КТ позволяет уменьшить процент «негативных» аппендэктомий с 19 до 12% [2]. В нашем исследовании у пациентов с выполненными последовательно УЗИ и КТ с в/в контрастированием (подгруппа 1.3) получены более высокие значения диагностической эффективности, чем в общей исследуемой группе. У 226 пациентов из подгруппы 1.3 с отрицательными

данными УЗИ диагностическая эффективность КТ сопоставима и выше показателей в анализируемой подгруппе 1.3 и в общей исследуемой группе. Высокие показатели ложноотрицательных данных УЗИ у пациентов которым выполняли последовательно УЗИ и КТ могут быть обусловлены трудностями ультразвуковой визуализации отростка на фоне отсутствия подготовки пациента, анатомических и конституциональных факторов, осложненными формами ОА, ложной интерпретацией УЗ-изображений петель тонкой кишки вместо измененного отростка. Многие из перечисленных факторов подтверждаются мнением других исследователей [6]. Для улучшения диагностической эффективности ОА при помощи УЗИ, по нашему мнению, необходимо: проведение УЗ-исследований с учетом конституциональных особенностей пациентов, комбинация УЗ-датчиков, отработка и совершенствование приемов поиска аппендикса.

Выводы

Диагностическая эффективность УЗИ и КТ с в/в контрастированием в исследуемой группе имеет высокие показатели чувствительности, специфичности и точности (Se – 94,4%, Sp – 76,9%, Ac – 92,5%, PPV – 97,1%, NPV – 62,5% соответственно для серошкального УЗИ и Se – 94,4%, Sp – 76,9%, Ac – 92,5%, PPV – 97,1%, NPV – 62,5% соответственно для КТ с в/в контрастированием). В подгруппах 1.1. и 1.2 полученные значения диагностической эффективности достаточны для применения обоих методов в качестве инструментальной неинвазивной диагностики ОА. Пороговым значением диаметра отростка в диагностике ОА для серошкального УЗИ можно считать диаметр >6,8 мм с 90%-й чувствительностью и 57,7%-й специфичностью, для КТ с в/в контрастированием >6,6 мм, с чувствительностью 95,5% и специфичностью теста 83,3%.

Полученные данные диагностической эффективности позволяют применять трансабдоминальное УЗИ как инструментальный диагностический метод первой линии у пациентов с подозрением на ОА. Компьютерная томография с в/в контрастированием является эффективным и доступным неинвазивным методом лучевой диагностики ОА, что подтверждено высокой диагностической эффективностью в подгруппах 1.2 и 1.3, показателями ROC-анализа в подгруппе 1.2. КТ с в/в контрастированием применимо у пациентов с отрицательными данными УЗИ, у пациентов высокого риска осложненных форм ОА и дополнительного дифференциального метода. Низкие значения специфичности УЗИ в диагностике ОА анализируемых подгрупп диктуют необходимость в обоснованном применении метода с учетом использования диагностических шкал оценки рисков ОА; в освоении и в совершенствовании навыков УЗИ в поиске

отростка; в проведении исследований с учетом затрудняющих факторов УЗ-визуализации, конституциональных особенностей пациентов и клинической картины ОА.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: А.Н. Катрич, С.В. Польшиков

Сбор, анализ и интерпретация данных: А.Н. Катрич, С.В. Польшиков

Проведение статистического анализа: С.В. Польшиков, М.Л. Муханов

Написание текста: С.В. Польшиков, О.О. Хахалина, Р.Н. Оксюзян, Н.Г. Велигурова

Редактирование текста: А.Н. Катрич

Author contributions

Concept and design: Katrich, Polshikov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Katrich, Polshikov

Statistical analysis: Polshikov, Mukhanov

Manuscript drafting: Polshikov, Khakhalina, Oksuzyan, Veligurova

Manuscript revising: Katrich

Литература/References

1. Ревিশвили А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(3):88–97. PMID: 30938363. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>
2. Revishvili AS, Fedorov AV, Sazhin VP, Olovyanniy VE. Emergency surgery in Russian Federation. *Khirurgiia*. 2019;(3):88–97. (In Russ.). PMID: 30938363. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>
3. Крылов Н.Н., Самохвалов А.В. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография в диагностике острого аппендицита. *Врач*. 2016;(12):39–41.
4. Krylov NN, Samokhvalov AV. Ultrasound examination and computed tomography in the diagnosis of acute appendicitis. *Vrach*. 2016;(12):39–41. (In Russ.).
5. Avcu S, Çetin FA, Arslan H, Kemik Ö, Dülger AC. The value of diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient quantification in the diagnosis of perforated and nonperforated appendicitis. *Diagn Interv Radiol*. 2013;19(2):106–110. PMID: 23266968. <https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.6070-12.1>
6. Teng TZJ, Thong XR, Lau KY, Balasubramaniam S, Sheilat VG. Acute appendicitis-advances and controversies. *World J Gastrointest Surg*. 2021;13(11):1293–1314. PMID: 34950421. PMID: PMC8649565. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i11.1293>
7. Reuben A. Examination of the abdomen. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2016;7(6):143–150. PMID: 31041050. PMID: PMC6490278. <https://doi.org/10.1002/cld.556>
8. Каминский М.Н. Деструктивный острый аппендицит: оценка эффективности ультразвуковой диагностики в рамках одного центра. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;(2):70–73.
9. Kaminskiy MN. Destructive acute appendicitis: the assessment of ultrasound diagnostics effectiveness within the framework of a centre. *Pacific Medical Journal*. 2017;(2):70–73. (In Russ.).
10. Hoffmann JC, Trimbom CP, Hoffmann M, et al. Classification of acute appendicitis (CAA): treatment directed new classification based on imaging (ultrasound, computed tomography)

and pathology. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(11):2347–2360. PMID: 34143276. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03940-8>

8. Altomare M, Cimbanassi S, Chiara O, Salvi PF. Acute appendicitis. Update of clinical scores. *Ann Ital Chir.* 2019;90:231–237. PMID: 31354149.

9. Hwang ME. Sonography and computed tomography in diagnosing acute appendicitis. *Radiol Technol.* 2018;89(3):224–237. PMID: 29298941.

10. Российское общество хирургов, Российское общество эндоскопических хирургов. *Клинические рекомендации «Острый аппендицит у взрослых»*. Российское общество хирургов, Российское общество эндоскопических хирургов; 2020.

Russian Society of Surgeons, Russian Society of Endoscopic Surgeons. *Clinical Guidelines. Acute Appendicitis in Adults*. Russian Society of Surgeons, Russian Society of Endoscopic Surgeons; 2020. (In Russ.).

11. Chicaiza HP, Malia L, Mulvey CH, Smith SR. Revisiting the appendiceal diameter via ultrasound for the diagnosis of acute appendicitis. *Pediatr Emerg Care.* 2018;34(11):757–760. PMID: 28976457. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001278>

Сведения об авторах

Катрич Алексей Николаевич, д. м. н. заведующий отделением ультразвуковой диагностики, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент, доцент кафедры хирургии № 1, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1508-203X>

Польшиков Сергей Владимирович, врач ультразвуковой диагностики, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6291-9026>

Муханов Михаил Львович, к. м. н., доцент, доцент кафедры хирургии № 1, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9061-6014>

Хахалина Оксана Олеговна, врач-рентгенолог, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, ассистент кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-9808-4279>

Оксузян Раиса Нориковна, врач ультразвуковой диагностики, отделение ультразвуковой диагностики, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0007-7761-6750>

Велигурова Наталия Германовна, врач ультразвуковой диагностики, отделение ультразвуковой диагностики, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-1293-7380>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Aleksey N. Katrich, Dr. Sci. (Med.), Head of the Diagnostic Ultrasound Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Associate Professor, Associate Professor at the Surgery Department No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1508-203X>

Sergey V. Polshikov, Ultrasonographer, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6291-9026>

Mikhail L. Mukhanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Surgery Department No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9061-6014>

Oksana O. Khakhalina, Radiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant Professor at the Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-9808-4279>

Raisa N. Oksuzyan, Ultrasonographer, Diagnostic Ultrasound Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0007-7761-6750>

Natalia G. Veligurova, Ultrasonographer, Diagnostic Ultrasound Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-1293-7380>

Conflict of interest: none declared.



Влияние миокардита вирусной этиологии на течение беременности и родов

©Н.Д. Муратова^{1*}, Г.С. Бабаджанова², Н.А. Уринбаева³, Д.Д. Эшонходжаева¹

¹Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

²Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

³Республиканский перинатальный центр, Ташкент, Республика Узбекистан

* Н.Д. Муратова, Ташкентский государственный стоматологический институт, 100000, Ташкент, ул. Махтумкули, 103, Узбекистан, muratova-84@yandex.ru

Поступила в редакцию 23 сентября 2024 г. Исправлена 17 января 2025 г. Принята к печати 27 января 2025 г.

Резюме

Актуальность: COVID-19 является респираторной инфекцией, которая в некоторых случаях у беременных может привести к осложнениям со стороны сердца, в частности, к развитию миокардита.

Материалы и методы: Нами проведены исследования влияния COVID-ассоциированного миокардита на течение беременности в Республиканском перинатальном центре в 2021–2022 гг. Всего обследовано 147 беременных с миокардитом, из них 95 женщин, перенесших COVID-19, и 52 беременные с хроническим очаговым миокардитом. Выполнены инструментальные исследования (электрокардиография, эхокардиография, УЗИ) и лабораторные (тропонин Т1) методы исследования.

Выводы: COVID-19, перенесенный женщиной во время беременности, может привести к развитию ковид-ассоциированного миокардита с признаками недостаточности кровообращения (68%), в отличие от хронического очагового миокардита – с развитием нарушения кровообращения и хронической сердечной недостаточности (84,7%). На эхограмме метаболические изменения были больше характерны для беременных 1-й группы с ковид-ассоциированным миокардитом по сравнению с беременными с вялотекущим очаговым миокардитом, однако патологических изменений было больше выявлено во 2-й группе, что свидетельствует о более выраженных изменениях миокарда у беременных женщин во 2-й группе с хроническим очаговым миокардитом.

Заключение: Течение гестации у беременных с ковид-ассоциированным миокардитом характеризовалось развитием гипертензивного синдрома, повышением угрозы прерывания беременности, синдромом отставания роста плода и неудовлетворительным состоянием плода, но реже, чем во 2-й группе с хроническим очаговым миокардитом, что являлось показанием к оперативному родоразрешению.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, миокардит, беременные женщины

Цитировать: Муратова Н.Д., Бабаджанова Г.С., Уринбаева Н.А., Эшонходжаева Д.Д. Влияние миокардита вирусной этиологии на течение беременности и родов. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):42–48. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-42-48>

Impact of Viral Myocarditis on the Course of Pregnancy and Delivery

©Nigora Ju. Muratova^{1*}, Guldjahan S. Babadjanova², Nilufar A. Urinbaeva³, Dildora Ju. Eshonkhodjaeva¹

¹Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

²Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

³Republican Perinatal Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan

* Nigora Ju. Muratova, Tashkent State Dental Institute, Mahtumquli ko'chasi, 103, Tashkent, 100000, Republic of Uzbekistan, muratova-84@yandex.ru

Received: September 23, 2024. Received in revised form: January 17, 2025. Accepted: January 27, 2025.

Abstract

Background: COVID-19 is mainly a respiratory infection; however, in some cases, it can result in cardiac complications in pregnant women leading to the development of myocarditis.

Material and methods: In 2021–2022 we studied the impact of COVID-19-associated myocarditis on the course of pregnancy in the Republican Perinatal Center (Tashkent, Republic of Uzbekistan). We examined a total of 147 pregnant women with myocarditis (of them, 95 women had COVID-19 while pregnant and 52 women had chronic focal myocarditis). The patients underwent electrocardiography, echocardiography, ultrasonography, and laboratory studies (troponin T1).

Results: COVID-19 in pregnant women can lead to COVID-19-associated myocarditis with signs of circulatory failure (68%), in contrast to chronic focal myocarditis with impaired circulation and chronic heart failure (84.7%). Metabolic changes on echocardiography



were more typical of COVID-19-associated myocarditis (group 1) than indolent focal myocarditis (group 2); however, pathological changes were more common in group 2, indicating more pronounced changes in the myocardium of pregnant women with chronic focal myocarditis.

Conclusions: The course of gestation in women with COVID-19-associated myocarditis was characterized by the hypertensive syndrome, increased risk of miscarriage, intrauterine growth restriction, and nonreassuring fetal status, but these complications were less common compared with group 2 with chronic focal myocarditis, in which case operative vaginal delivery is indicated.

Keywords: COVID-19, myocarditis, pregnant women

Cite this article as: Muratova NJu, Babadjanova GS, Urinbaeva NA, Eshonkhodjaeva DJu. Impact of viral myocarditis on the course of pregnancy and delivery. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):42–48. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-42-48>

Актуальность

Во всем мире заболевания сердца осложняют течение беременностей (от 1 до 4%) и являются причиной материнской смертности (до 15%) [1]. Согласно последним статистическим данным ВОЗ, материнская смертность в развитых странах составляет около 12 случаев на 100 тыс. живорождений (0,012%) и 239 случаев на 100 тыс. живорождений (0,2%) в странах с развивающейся экономикой, с большими различиями как между странами, так и внутри них.

Пандемия короновиральной инфекции COVID-19 внесла свои коррективы в характер течения беременности. Международные многоцентровые исследования, посвященные изучению влияния таких вирусных инфекций, как ближневосточный респираторный синдром (Middle East respiratory syndrome, MERS), грипп, инфекция H₁N₁, вирус Зика и другие респираторные заболевания (SARS-CoV) на течение беременности, показали, что все они в той или иной мере могут приводить к тяжелым осложнениям у матери и плода, аномалиям развития плода [2–4]. Летальность от MERS и SARS достигает 23 и 25% соответственно. Были также высказаны предположения о том, что пандемия может иметь серьезные последствия для матери и плода, так как SARS-CoV и COVID-19 (SARS-CoV-2) являются родственными вирусами. Однако эти опасения не подтвердились [5, 6].

Первые публикации о течении беременности у женщин, перенесших COVID-19 во время гестации, показали, что беременные переносят его чаще в легкой форме. По мнению экспертов ВОЗ, Королевского колледжа акушеров и гинекологов, Королевского австралийского и новозеландского колледжей акушеров и гинекологов, Международной федерации гинекологии и акушерства (2020), беременные женщины предрасположены к коронавирусной инфекции при наличии у нее соматических заболеваний, особенно патологии дыхательной и иммунной систем. Беременность является частично иммунодефицитным состоянием и поэтому беременные женщины более подвержены развитию вирусных заболеваний [5, 6].

Современное акушерство отличается увеличением числа женщин с врожденными пороками сердца, однако благодаря мультидисциплинарному подходу к консультированию рассматривается возможность беременности в результате совместной экспертной

кардиологической и акушерской помощи; при этом материнская смертность в данных ситуациях была достаточно низкой [7]. Большая часть наблюдаемой смертности приходится на женщин со структурно нормальным сердцем, у которых до беременности не было известно о сердечно-сосудистых заболеваниях. В связи с этим, по мнению исследователей, важно, чтобы специалисты, осуществляющие уход за беременными женщинами, знали о факторах риска и проявлениях сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности [8].

Наиболее частой причиной ухудшения состояния беременной после перенесенного простудного респираторного заболевания являются гипертензивные расстройства, преэклампсия различной степени тяжести, включая головные боли, судороги, повышение уровня ферментов печени, нарушение функции почек и др., на фоне которых появляются признаки нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. При этом клиника миокардита после перенесенного COVID-19 не является характерной и часто считается осложнением преэклампсии [9, 10]. Данные литературы свидетельствуют о том, что кроме респираторных симптомов, COVID-19 оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему, вызывая серьезное повреждение миокарда, которое ухудшает состояние и дальнейший прогноз [11]. После первичной инфекции миокардит развивается через несколько недель, и повреждение миокарда носит инфекционно-аллергический характер [12].

Вирусные инфекционно-воспалительные заболевания могут осложняться развитием миокардита, что приводит к увеличению акушерских осложнений. Высокий уровень операций кесарева сечения, особенно при недоношенности, вызывал беспокойство во время пандемии COVID-19 [13]. В наблюдении коллег из Китая сообщалось о повышенных показателях (93%) проведения кесарева сечения у 68 рожениц. Несмотря на то что распространенность тяжелого течения заболевания составила 8,7% (7 пациенток), беспокойство по поводу COVID-19 у беременных было основным показанием к кесареву сечению в 61% родов. В систематическом обзоре 36 статей было выявлено увеличение частоты кесарева сечения в 68,9% среди 203 случаев родов с положительным результатом на SARS-CoV 2, у которых беспокойство по поводу статуса COVID-19 было единственным показанием (в 22,6% случаев). В другом обзоре беременных женщин с COVID-19

46 из 48 женщин родили путем кесарева сечения с одним мертворождением и одним случаем неонатальной смертности без материнской смертности.

В последнее время увеличилось количество наступления миокардита у беременных, перенесших во время гестации COVID-19. Частота миокардитов, ассоциированных с COVID-19, точно не установлена. Диагностика миокардита основывается на данных инструментальных исследований – электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) и лабораторных исследований (тропонин Т1). Одним из маркеров повреждения миокарда является тропонин Т1. Однако в условиях ковидных клиник этот анализ практически не проводился.

Данные о влиянии COVID-19 на течение беременности и развитие осложнений в настоящее время изучаются и анализируются.

Цель исследования

Изучить влияние вирусной инфекции COVID-19 на развитие миокардита у беременных и на течение гестации и родов.

Материалы и методы исследования

Проспективное исследование проведено в период с 02.10.2020 по 31.09.2022 г. Сбор материала осуществлялся в Республиканском перинатальном центре (РПЦ). Нами были обследованы 147 беременных женщин с миокардитом, наблюдавшихся в РПЦ во время беременности и поступивших на родоразрешение. Все обследованные были разделены на 2 группы.

Лабораторные исследования

Всем больным проводили биохимический анализ крови для изучения степени повреждения миокарда путем количественного определения тропонина Т1 и показателей системы гемостаза. Тропонин Т1 – высокоспецифичный маркер поражения миокарда. Референсный уровень тропонина Т в крови здоровых людей не превышает 0,2–0,5 нг/мл. Следовательно, повышение его уровня выше этого предела свидетельствует о поражении миокарда. Анализ проводили методом хемилюминесценции. Уровень тропонина I в интервале 0–0,1 нг/мл расценивали как нормальный. Позитивный результат указывал на повреждение миокарда у беременной. Концентрация тропонина может быть повышена вследствие повреждения сердечной мышцы неишемического генеза. Тропонин I (кардиальный, высокочувствительный) (S-hs-cTnI).

Статистические исследования проводили по стандартной методике по критерию Стьюдента (t). Номинальные переменные представлялись как числа и частоты, а непрерывные переменные как медианы и межквартильные размахи. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты исследования

Возрастной интервал обследованных женщин был в пределах 20–39 лет, средний возраст составил $29,4 \pm 5,8$ лет, то есть часто болели женщины активного репродуктивного возраста. Изучение сроков беременности, при которых беременные болели



Рисунок. Дизайн исследования
Figure. Study design

COVID-19, показало, что вирусной инфекцией более подвержены были беременные в I триместре – 65% пациенток, и реже во II триместре – 35%. По степени тяжести заболевания в 1-й группе также имелись различия: преимущественно наблюдалась легкая степень COVID-19 (71 пациентка – 74,7%), реже – средняя степень (29 пациенток – 30,5%). Подтверждение диагноза COVID-19 проводили с помощью ПЦР-теста, однако положительный результат выявлен только в 50,0% случаев. При отрицательном тесте диагноз устанавливали по клиническим признакам: указаниям беременных на перенесенное простудное состояние, аносмию и изменение вкусовых привычек.

У беременных 1-й группы клинические признаки миокардита возникали после перенесенного COVID-19, и в основном женщины предъявляли жалобы на одышку, колющие боли в области сердца, ощущение сердцебиения. Характерными жалобами у беременных, перенесших COVID-19, также были слабость, быстрая утомляемость и головокружение.

У беременных 2-й группы диагноз миокардит, со слов обследованных, был установлен до беременности. Во время данной беременности эти пациентки наблюдались у врача-кардиолога с диагнозом хронический вялотекущий очаговый миокардит.

Согласно стандарту обследования, всем беременным проведены функциональные исследования сердца, которые несколько различались по группам. Интерес представляло то, что если у беременных 1-й группы с ковид-ассоциированным миокардитом на ЭКГ чаще выявляли диффузные и метаболические изменения миокарда, то у беременных с хроническим очаговым вялотекущим миокардитом эти признаки на ЭКГ выявлены в 1,6 раза реже по сравнению с пациентками 1-й группы (табл. 1).

Блокада ножек пучка Гиса также значительно чаще ($p<0,01$) была выявлена на ЭКГ у пациенток 2-й группы с ранее имевшей место сердечной патологией.

На ЭхоКГ у пациенток 1-й группы митральная или трикуспидальная регургитация была выявлена у 65 (68,4%), митральная или трикуспидальная недостаточность – у 58 (61%), диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) – у 5 (5,3%) беременных.

На ЭхоКГ у беременных 2-й группы были такие же изменения, как у беременных 1-й группы, а митральная регургитация и трикуспидальная регургитация выявлялась в 1,1 раза чаще, чем в 1-й группе с ковид-ассоциированным миокардитом. Кроме того, почти в 2,5 раза чаще ($p<0,05$) выявляли диастолическую дисфункцию левого желудочка по сравнению с беременными 1-й группы (табл. 2).

Таблица 1
Результаты функциональных методов исследования сердечной деятельности
путем проведения ЭКГ у беременных
Table 1

Electrocardiographic findings regarding cardiac activity in the pregnant women

Виды нарушений	1-я группа, n=95		2-я группа, n=52		p
	абс	%	абс	%	
Диффузные изменения миокарда	19	20,0±4,1	6	11,5±4,5	>0,05
Метаболические изменения миокарда	21	22,1±4,3	7	13,5±4,8	>0,05
Нарушения ритма сердца	20	21,1±4,2	17	32,7±6,6	>0,05
Блокада ножек пучка Гиса	8	8,4±2,9	13	25,0±6,1	<0,05

Таблица 2
Результаты ЭхоКГ у обследованных пациенток
Table 2

Echocardiographic findings in the examined patients

Виды нарушений	1-я группа, n=95		2-я группа, n=52		p
	абс	%	абс	%	
Митральная или трикуспидальная регургитация	65	68,4±5,1	38	73,1±5,9	>0,05
Митральная или трикуспидальная недостаточность	58	61,1±4,7	32	61,5±5,1	>0,05
Диастолическая дисфункция левого желудочка	5	5,3±2,2	7	13,5±4,7	<0,05

Показатели гемостаза (фибриноген, время свертывания крови) были повышены практически у всех беременных 1-й группы с ковид-ассоциированным миокардитом и несколько реже у беременных 2-й группы. Средняя величина фибриногена у пациенток 1-й группы с ковид-ассоциированным миокардитом составила $6,0 \pm 0,3$ мг/мл и была достоверно выше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$).

Для анализа степени повреждения миокарда нами изучено количественное содержание в крови тропонина ТI. Только у 18,0% (17) пациенток 1-й группы было отмечено повышение уровня тропонина. У беременных 2-й группы с хроническим очаговым миокардитом повышение тропонина ТI наблюдалось у 44,2% (23) пациенток.

При определении качества маточно-плацентарно-плодового кровотока путем ультразвуковой доплерометрии у беременных 1- и 2-й групп выявлены некоторые различия. Так, у беременных 1-й группы чаще определялись нарушения плодово-плацентарного кровотока Ib степени в пуповинных артериях у 63 (66,3%, $p < 0,05$) по сравнению с нарушением маточно-плацентарного кровотока в маточных артериях (21,0%, у 20 пациенток); также реже выявлено нарушение кровотока II степени (около 10,5%, $p < 0,01$). Такие изменения показателей кровотока в сосудах фетоплацентарного комплекса можно объяснить ранее перенесенным во время беременности COVID-19, характерным признаком которого является длительная гиперкоагуляция.

У беременных 2-й группы с хроническим очаговым миокардитом при доплерометрии также определяли нарушения качества маточно-плацентарно-плодового кровотока, но в 2 раза чаще выявлены нарушения маточно-плацентарного кровотока Ia степени в маточных артериях, чем у беременных 1-й группы, и, наоборот, нарушения плодово-плацентарного кровотока Ib степени в 2 раза реже определяли у них по сравнению с пациентками 1-й группы (41–43,1 и 14–26,9% соответственно).

Течение беременности у женщин с миокардитом характеризовалось развитием акушерских осложнений, таких как гипертензивный синдром, угроза прерывания беременности в I и во II триместрах, угроза преждевременных родов, а также развитием синдрома отставания роста плода, неубедительным состоянием плода, но частота этих осложнений несколько отличалась, в зависимости от групп. Так, течение гестации у беременных 2-й группы с хроническим очаговым миокардитом были несколько более осложненным, чем в 1-й группе с ковид-ассоциированным миокардитом, и характеризовалось развитием гипертензивного синдрома – 45,6 и 33,3% соответственно, неубедительным состоянием плода по данным УЗИ с доплерометрией – 17,3 и 14,6%, с угрозой прерывания

беременности – 45,7 и 21,2%, с синдромом отставания роста плода 15,2 и 8,0%, то есть достоверно выше, чем в 1-й группе. Врожденные пороки развития плода выявлены только в 1-й группе и составили 4,0% (у 3-х пациенток).

Интерес представляли исходы беременности у обследованных пациенток. У женщин 1- и 2-й групп с миокардитом чаще были проведены оперативные роды (65,2 и 50,0% соответственно). Наиболее распространенным показанием для операции кесарева сечения у беременных 1-й и 2-й групп была сердечная патология: нарушения сердечного ритма, такие как мерцательная аритмия, некупируемые экстрасистолы, хроническая сердечная недостаточность II–III степени. Кроме того, у части пациенток оперативные роды проведены по акушерским показаниям со стороны матери (тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты) или со стороны плода (дистресс плода). Акушерских показаний было больше у пациенток 1-й группы по сравнению со 2-й группой (12,6 и 7,7% соответственно), хотя различия не достоверны. Во всех остальных случаях, в том числе и при умеренной степени преэклампсии, роды прошли через естественные родовые пути. Частота срочных родов была выше (90,7%) в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (80,5%) и, соответственно, преждевременных родов во 2-й группе было в 2 раза больше, чем в 1-й группе, что связано с досрочным родоразрешением в связи с сердечной патологией – развитием сердечной недостаточности.

Обсуждение

Течение миокардита, развившегося у беременных, перенесших COVID-19 в I или во II триместре, характеризуется определенной клинической симптоматикой – слабостью, одышкой, головокружением, ощущением сердцебиения, характерным для миокардита, развившегося после гриппа, вирусных и простудных заболеваний в среднем через 1,5–3–4 недели после заболевания, что совпадает с данными других авторов [5, 6]. Течение заболевания в целом было не тяжелым, но требовало дополнительного обследования: проведения инструментальных и лабораторных методов, консультации врача-кардиолога [14].

Выявленные изменения при эхокардиографии (митральная или трикуспидальная регургитация, диастолическая дисфункция левого желудочка) характерны для миокардита, но определялись при хроническом очаговом миокардите у беременных 2-й группы (73,1%) несколько чаще, чем при ковид-ассоциированном миокардите (68,4%). Вероятно, это можно объяснить развитием компенсаторных реакций организма при хроническом миокардите.

Изучение степени повреждения миокарда по содержанию в крови тропонина ТI установило, что только

у 1/5 всех пациенток 1-й группы с ассоциированным миокардитом было отмечено повышение уровня тропонина Т1, что можно связать с небольшой длительностью заболевания, легким течением COVID-19, отсутствием или низким уровнем повреждения кардиомиоцитов. У беременных 2-й группы с хроническим очаговым миокардитом повышение тропонина Т1 отмечено почти у половины пациенток (44,2%), что указывает на усиление очаговой деструкции миокарда под влиянием беременности, перенесенных простудных заболеваний во время беременности, с последующим развитием клиники недостаточности кровообращения [14].

УЗИ фетоплацентарного комплекса с доплерометрией в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса у беременных позволило определить степень нарушения кровообращения в маточных и пуповинных артериях. У беременных с ковид-ассоциированным миокардитом чаще выявляли нарушение кровотока в пуповинных артериях и реже в маточных, что мы связываем с повышением показателей свертывающей системы крови. При этом у беременных 2-й группы с хроническим очаговым миокардитом чаще наблюдались нарушения качества кровотока в маточных артериях и несколько меньше в пуповинных по сравнению с 1-й группой. Наличие у беременных хронической сердечной патологии может приводить к повышению вазоконстрикции, повышению артериального давления, нарушениям системы гемостаза чаще, чем у беременных с ковид-ассоциированным миокардитом [15]. Возникающие осложнения со стороны сердечной деятельности у беременных часто способствовали повышению частоты оперативных родов, что согласуется с литературными данными [13].

Выводы

Инфекция COVID-19, перенесенная женщиной во время беременности, может привести к развитию ковид-ассоциированного миокардита с признаками недостаточности кровообращения в 68%, в отличие от хронического очагового миокардита – с развитием нарушения кровообращения и хронической сердечной недостаточности в 84,7%.

На эхограмме для беременных 1-й группы с ковид-ассоциированным миокардитом больше были характерные метаболические изменения по сравнению с беременными с вялотекущим очаговым миокардитом, однако патологические изменения чаще выявлялись во 2-й группе, что свидетельствует о более выраженных изменениях миокарда у беременных женщин во 2-й группе с хроническим очаговым миокардитом.

Течение гестации у беременных с ковид-ассоциированным миокардитом характеризовалось развитием гипертензивного синдрома, повышением угрозы

прерывания беременности, наличием синдрома отставания роста плода и неубедительного состояния плода, но реже, чем во 2-й группе с хроническим очаговым миокардитом, что являлось показанием к оперативному родоразрешению.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Г.С. Бабаджанова

Сбор, анализ и интерпретация данных: Н.Д. Муратова, Н.А. Уринбаева, Д.Д. Эшонходжаева

Проведение статистического анализа: Д.Д. Эшонходжаева

Написание текста: Г.С. Бабаджанова, Н.Д. Муратова

Редактирование текста: Н.Д. Муратова

Author contributions

Concept and design: Babadjanova

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Muratova, Urinbaeva, Eshonkhodjaeva

Statistical analysis: Eshonkhodjaeva

Manuscript drafting: Babadjanova, Muratova

Manuscript revising: Muratova

Литература/References

1. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100134. PMID: 32391519. PMCID: PMC7205698. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100134>
2. Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Update on myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: re-emergence of endomyocardial biopsy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(2):178–187. PMID: 26795929. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.10.015>
3. Уринбаева Н.А., Эшонходжаева Д.Д. Ковид-ассоциированный миокардит как осложнение гестации после перенесенного коронавируса. *Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований*. 2022;3(4):43–45.
4. Urinbaeva NA, Eshonkhodjaeva DJ. Covid-associated myocarditis as a complication of gestation after coronavirus. *Journal of Reproductive Health and Uro-Nephrology Research*. 2022;3(4):43–45. (In Russ.).
5. Hajra A, Bandyopadhyay D, Heise LR, Bhadra R, Ball S, Hajra SK. Zika and pregnancy: a comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77(2):10.1111/aji.12607. PMID: 27885741. <https://doi.org/10.1111/aji.12607>
6. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374(9688):451–458. PMID: 19643469. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61304-0)
7. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(5):415–426. PMID: 32105680. PMCID: PMC7093856. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
8. Федоровых Т.И., Егорян Д.С. Врожденные пороки сердца и беременность. *Главный врач Юга России*. 2008;(1):27–28.
9. Fedorovykh TI, Egoryan DS. Congenital heart disease and pregnancy. *Glavnyi vrach Yuga Rossii*. 2008;(1):27–28. (In Russ.).
10. Głuszek M, Borowiecka E, Borowiecka-Elwertowska A, Barcz E. Ostra niewydolność krążenia w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego w I trymestrze ciąży. *Ginekolog Pol*. 2013;84(6):476–479. (In Polish). PMID: 24032268.

9. Moodley J, Soma-Pillay P, Buchmann E, Pattinson RC. Hypertensive disorders in pregnancy: 2019 National guideline. *S Afr Med J*. 2019;109(9):12723. PMID: 31635598.

10. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG*. 2020;127(11):1374–1380. PMID: 32479682. PMCID: PMC7300912. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16339>

11. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259–260. PMID: 32139904. PMCID: PMC7095524. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>

12. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364–374. PMID: 32048163. PMCID: PMC7088566. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>

13. Юлдашева У.О., Курбаниязова В.Э., Идиаминова Г.Н., Собирова С.Э., Аюбова Х.Ш. Врожденные пороки сердца у беременных – современное решение проблемы. *Проблемы биологии и медицины*. 2015;(4.1):191–195.

Yuldasheva UO, Kurbanliyazova VE, Indiaminova GN, Sobirova SE, Ayubova XSh. Congenital heart defects in pregnant women-contemporary decision of the problem. *Problems of Biology and Medicine*. 2015;(4.1):191–195. (In Russ.).

14. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100118. PMID: 32292903. PMCID: PMC7144599. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100118>

15. Theetha Kariyanna P, Sutarjono B, Grewal E, et al. A systematic review of COVID-19 and myocarditis. *American Journal of Medical Case Reports*. 2020;8(9):299–305. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-8-9-11>

Сведения об авторах

Муратова Нигора Джураевна, д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Ташкентский государственный стоматологический институт (Ташкент, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0002-7029-7167>

Бабаджанова Гулджахан Саттаровна, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0003-3516-2010>

Уринбаева Нилуфар Абдужаббаровна, директор, Республиканский перинатальный центр (Ташкент, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0001-7182-4902>

Эшонходжаева Дилдора Джураевна, докторант, кафедра акушерства и гинекологии, Ташкентский государственный стоматологический институт (Ташкент, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0001-6843-1363>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Nigora Ju. Muratova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0002-7029-7167>

Guljdahan S. Babadjanova, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Tashkent Medical Academy (Tashkent, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0003-3516-2010>

Nilufar A. Urinbaeva, Director, Republican Perinatal Center (Tashkent, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0001-7182-4902>

Dildora Ju. Eshonkhodjaeva, Doctoral Candidate, Department of Obstetrics and Gynecology, Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0001-6843-1363>

Conflict of interest: none declared.



Анализ экспрессии некоторых микроРНК в образцах пациентов с диагнозом меланома кожи

©Ю.Ю. Стефанова^{1*}, Н.В. Порханова², Р.А. Мурашко², С.В. Тимофеева³,
А.Ю. Максимов³, В.А. Порханов^{1,4}

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1, Краснодар, Россия

* Ю.Ю. Стефанова, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4,
stefanovajulia676@rambler.ru

Поступила в редакцию 4 декабря 2024 г. Исправлена 23 декабря 2024 г. Принята к печати 28 декабря 2024 г.

Резюме

Актуальность: Меланома кожи считается самой смертоносной формой рака кожи среди всех злокачественных новообразований этого органа. На сегодняшний день, по данным современной литературы, эффективному лечению меланомы препятствуют проблемы, связанные с точным прогнозированием и ранним выявлением рецидивов. За последние 20 лет исследователи часто отмечают роль микроРНК как модулятора различных биологических процессов. Нарушение экспрессии и активности микроРНК может способствовать риску развития злокачественных новообразований, в том числе и меланомы кожи, поэтому в нашем исследовании мы решили изучить некоторые микроРНК в качестве биомаркеров для будущего применения в диагностике опухоли кожи.

Цель: Проанализировать экспрессию микроРНК микроРНК-205, микроРНК-199а-3р, микроРНК-146а-5р в опухолевом материале пациентов с диагнозом меланома кожи.

Материалы и методы: Нами количественно оценивалась экспрессия микроРНК-205, микроРНК-199а-3р, микроРНК-146а-5р с помощью метода ПЦР в реальном времени в биоптатах пациентов с меланомой (n=14). Для всех образцов была выбрана величина порогового значения Ct – 0,1 (программа qPCRsoft 3.0). Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 7,0. Дополнительно проведен биоинформационный поиск генов-мишеней микро-РНК с помощью программы DIANA-mirPath v.3.0 (DIANA-Lab, Греция) и построены генные сети их взаимодействия при помощи STRING (<https://string-db.org/>).

Результаты: В результате исследования в группе больных меланомой кожи идентифицировали 2 из 3-х исследуемых микроРНК: микроРНК-205, микроРНК-146а-5р. В обеих группах – контрольной и группе пациентов с меланомой – идентифицирована 1 из 3-х исследуемых микроРНК – miR-146а-5р. Показатель ΔC_t микроРНК-146а-5р составил $3,81 \pm 2,03$ в контрольной группе и $2,26 \pm 1,34$ – у пациентов с меланомой. Из-за широкого разброса значений в контрольной группе и группе пациентов с меланомой микроРНК miR-146а-5р нельзя рассматривать в качестве информативного биомаркера. В то же время нами выявлено высокое значение экспрессии микроРНК-205 в группе пациентов с меланомой кожи.

Выводы: Таким образом, установлено, что особую ценность для диагностики меланомы может представлять микроРНК-205. Однако необходимы дополнительные исследования с увеличением выборки пациентов и дополнительной стратификацией по гистопатологическим особенностям.

Ключевые слова: меланома, микроРНК, микроРНК-205, микроРНК-199а-3р, микроРНК-146а-5р

Цитировать: Стефанова Ю.Ю., Порханова Н.В., Мурашко Р.А., Тимофеева С.В., Максимов А.Ю., Порханов В.А. Анализ экспрессии некоторых микроРНК в образцах пациентов с диагнозом меланома кожи. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):49–55. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-49-55>

Analysis of MicroRNA Expression in Specimens From Patients With Cutaneous Melanoma

©Julia Ju. Stefanova^{1*}, Natalya V. Porhanova², Roman A. Murashko², Sofia V. Timofeeva³,
Aleksey Yu. Maksimov³, Vladimir A. Porhanov^{1,4}

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Clinical Oncological Dispensary No. 1, Krasnodar, Russian Federation

³ National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁴ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

* Julia Ju. Stefanova, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation,
stefanovajulia676@rambler.ru

Received: December 4, 2024. Received in revised form: December 23, 2024. Accepted: December 28, 2024.



Abstract

Importance: Cutaneous melanoma is regarded as the most lethal form of skin cancer. According to the literature, issues associated with accurate prognosis and early detection of relapses hinder effective treatment of melanomas. Over the past 20 years, microRNAs have been shown to modulate various biological processes. Disruption of microRNA expression and activity can contribute to the risk of cancer development, including cutaneous melanoma. Therefore, we decided to study some microRNAs as biomarkers for future use in cutaneous melanoma diagnosis.

Objective: To analyze the expression of microRNA-205, microRNA-199a-3p, microRNA-146a-5p in tumor tissue of patients diagnosed with cutaneous melanoma.

Materials and methods: We quantified the expression of microRNA-205, microRNA-199a-3p, microRNA-146a-5p using the real-time polymerase chain reaction in biopsy specimens from patients with melanoma ($n = 14$). For all the specimens, the cycle threshold (Ct) value was 0.1 (qPCRsoft 3.0, Analytik Jena, Germany). Statistical analysis was performed using Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Furthermore, we conducted a bioinformatics search for microRNA target genes using DIANA-mirPath v.3.0 (DIANA-Lab, Greece) and constructed gene interaction networks using STRING (<https://string-db.org/>).

Results: We detected 2 of 3 microRNAs in the group of patients with cutaneous melanoma: microRNA-205 and microRNA-146a-5p. In both the control group and the group of patients with melanoma, 1 of 3 microRNAs, namely miR-146a-5p, was found. The mean Δ Ct value of microRNA-146a-5p was 3.81 ± 2.03 in the control group and 2.26 ± 1.34 in the patients with melanoma. Due to the wide range of values in the control group and the group of patients with cutaneous melanoma, microRNA-146a-5p cannot be considered an informative biomarker. At the same time, we found high expression of microRNA-205 in the group of patients with cutaneous melanoma.

Conclusions: microRNA-205 was found to be valuable in melanoma diagnosis. However, further studies with larger sample size and additional stratification by histopathological features are needed.

Keywords: melanoma, microRNA, microRNA-205, microRNA-199a-3p, microRNA-146a-5p

Cite this article as: Stefanova JJu, Porhanova NV, Murashko RA, Timofeeva SV, Maksimov AYU, Porhanov VA. Analysis of microRNA expression in specimens from patients with cutaneous melanoma. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):49–55. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-49-55>

Введение

Меланома кожи считается самой смертоносной формой рака кожи среди всех злокачественных новообразований этого органа. По статистике, показатели летальности достигают 75% от всех смертельных случаев рака кожи [1].

МикроРНК – это небольшие некодирующие РНК длиной от 21 до 25 пар оснований, играющие ключевую роль в посттранскрипционной регуляции генов в различных биологических процессах [2]. Одна микроРНК может одновременно регулировать набор генов, тем самым контролируя множественные сигнальные пути [3]. МикроРНК могут действовать как регуляторы онкогенов или генов-супрессоров опухолей. У микроРНК есть особые преимущества в качестве диагностических маркеров, так как из-за строения молекула микроРНК считается стабильной и ее можно выделять из различных биологических материалов стандартными протоколами [4].

В настоящее время известно порядка 200 генов, которые могут быть задействованы в созревании и функционировании меланоцитов. По данным современных исследований, выделяют следующие гены: ген *MITF* (melanocyte inducing transcription factor), который отвечает за экспрессию в меланоцитах фермента DICER, ген *PAX3* (paired box 3), который воздействует на активацию транскрипции *MITF*, а также связан с поддержанием предшественников меланоцитов, и ген *SOX-10* (SRY-box transcription factor 10), который задействован в экспрессии меланогенных ферментов и принимает участие в активации экспрессии гена *MITF*. В свою очередь, каждый из этих генов подвержен регуляции одной или нескольких молекул микроРНК [5].

Для нашего исследования было важно выделить, по данным литературы, микроРНК, которые могут участвовать в развитии и прогрессировании меланомы. К одним из часто описываемых микроРНК относят микроРНК-205, которая потенциально участвует в меланомогенезе посредством подавления пролиферации клеток и вызывает старение, регулируя транскрипционный фактор E2F1 (E2F transcription factor 1) [6]. Помимо этого, в исследовании S. Liu и соавт. (2012) выдвинули предположение, что микроРНК-205 может контролировать миграцию и инвазию клеток меланомы, а также ингибировать фактор транскрипции ZEB2 (zinc finger E-box binding homeobox 2). Ранее было показано, что микроРНК-146a-5p участвует в росте и метастазировании меланомы, а также способствуют трансформации, пролиферации и инвазии клеток [7, 8].

В исследовании S. Ghafouri-Fard и соавт. (2021) было показано, что микроРНК-199a-3p активируется как во время развития опухоли от здоровых меланоцитов до первичной раковой клетки, так и от первичной клетки до метастатической меланомы [9].

Основываясь на этой информации, целью нашего исследования было проанализировать экспрессию микроРНК микроРНК-205, микроРНК-199a-3p, микроРНК-146a-5p в опухолевом материале пациентов с диагнозом меланома кожи.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом и соответствовал стандартам и принципам Хельсинской декларации (пересмотр 2013 г.). Все участники исследования подписали информированное

добровольное согласие. Всего было исследовано 14 образцов ткани от пациентов с злокачественной меланомой в возрасте 37–82 лет. В качестве контрольной группы использовали образцы верифицированной специалистом нормальной ткани от условно-здоровых доноров ($n=7$).

Образцы ткани меланомы, фиксированные формалином и залитые парафином (FFPE), были разделены путем препарирования на фрагменты опухоли и окружающей здоровой ткани. Срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали с помощью световой микроскопии. Затем проводили морфологическую оценку для определения возможности разделения опухоли и окружающей здоровой ткани. Образцы меланомы макродиссецировали при комнатной температуре на предметных стеклах размером 5×10 мкм, удаляя здоровые соседние ткани. Для этой цели интересующую область отмечали и соскабливали с помощью стерильного одноразового скальпеля соответственно шаблонному предметному стеклу, окрашенному гематоксилином и эозином.

Выделение РНК

Тотальную РНК выделяли с помощью коммерческого набора innuPREP FFPE total RNA Kit (Analytik Jena, Германия) из образцов тканей пациентов и доноров. Концентрацию микроРНК количественно определяли с использованием коммерческого набора Qubit microRNA Assay Kit на флуориметре Qubit 2.0 (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкции.

qPCR

Экспрессию микроРНК микроРНК-205, микроРНК-199а-3р, микроРНК-146а-5р количественно оценивали с помощью метода ПЦР в реальном времени. Для всех образцов была выбрана величина порогового значения C_t – 0,1 (программа qPCRsoft 3.0, Analytik Jena, Германия). Далее проводили обратную транскрипцию с использованием 0,1 мкл 5-х праймеров микроРНК с Taq-полимеразой. Реакционную смесь инкубировали при 37 °С в течение 30 мин. Полученную после кДНК использовали для количественной ПЦР или хранили при температуре не выше минус 20 °С. Далее проводили количественную ПЦР на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad, США). Относительные уровни экспрессии микроРНК определяли с использованием метода ΔC_t .

Биоинформационный анализ

Биоинформационный анализ KEGG (энциклопедия генов и геномов Киото) был выполнен на основе полученных результатов по микроРНК с помощью DIANA-mirPath v.3.0. Для идентификации вовлеченных в процесс канцерогенеза меланомы сигнальных путей и генов-мишеней использовали алгоритмы TargetScan 7.0, miRWalk 2.0 и miRTarBase v.4.5. При помощи программного обеспечения STRING (<https://string-db.org/>) [10] мы построили сеть взаимодействий между идентифицированными гена-

ми-мишенями для каждой микроРНК после анализа в DIANA-mirPath v.3.0.

Статистический анализ

Полученные данные количественной ПЦР анализировали с помощью программного обеспечения Statistica 7.0 (StatSoft, США) для оценки значимых различий между двумя группами применяли критерий Манна-Уитни. Значение $p < 0,05$ определяли как статистически значимое.

Результаты исследования

В результате исследования в группе больных меланомой кожи идентифицировали 2 из 3-х исследуемых микроРНК – микроРНК-205, микроРНК-146а-5р. qPCR показала, что микроРНК-205 ($p=0,01$) повышается в опухолевых тканях.

Также в обеих группах – контрольной и группе пациентов с меланомой – идентифицирована 1 из 3-х исследуемых микроРНК – микроРНК-146а-5р. qPCR не выявила существенных различий в экспрессии микроРНК-146а-5р ($p=0,46$) и микроРНК-199а-3р ($p=0,27$) между образцами с меланомой и здоровыми тканями, тогда как уровни микроРНК-205 были ниже в здоровых тканях по сравнению с меланомными ($p=0,004$).

Показатель ΔC_{tcr} miR-146а-5р составил $3,81 \pm 2,03$ в контрольной группе и $2,26 \pm 1,34$ у пациентов с меланомой.

Биоинформатический анализ (KEGG) hsa-mir-205 и miR-146a-5p для идентификации таргетных генов и связанных с ними сигнальных путей

Для выявления функциональной роли микроРНК-205 и микроРНК-146а-5р в клетках меланомы был проведен биоинформатический анализ с использованием баз данных TargetScan 7.0, miRWalk 2.0, miRTarBase v.4.5 и miRDB v.4.0, что позволило идентифицировать потенциальные таргетные гены этих микроРНК.

Для выявления функциональной роли микроРНК-205 были идентифицированы следующие таргетные гены и сигнальные пути.

Анализ пути KEGG показал, что гены (потенциальные мишени микроРНК) в основном были сосредоточены в сигнальном пути PI3K-Akt, убиквитин-опосредованном протеолизе и пути фокальной адгезии.

При помощи программного обеспечения STRING (<https://string-db.org/>) [10] нами построена сеть взаимодействий между генами *E2F1*, *TP53*, *AKT1*, *HRAS*, *MAP2K1*, *PTEN*, *FGFR1*, *BRAF* и *CDKN1A* (рис. 1).

Узлы сети представляют белки изоформы сплайсинга или посттрансляционные модификации, то есть каждый узел представляет все белки, продуцируемые одним локусом гена. Края представляют собой белок-белковые ассоциации. Белки совместно выполняют общую функцию, но это не обязательно означает, что они физически связаны друг с другом.

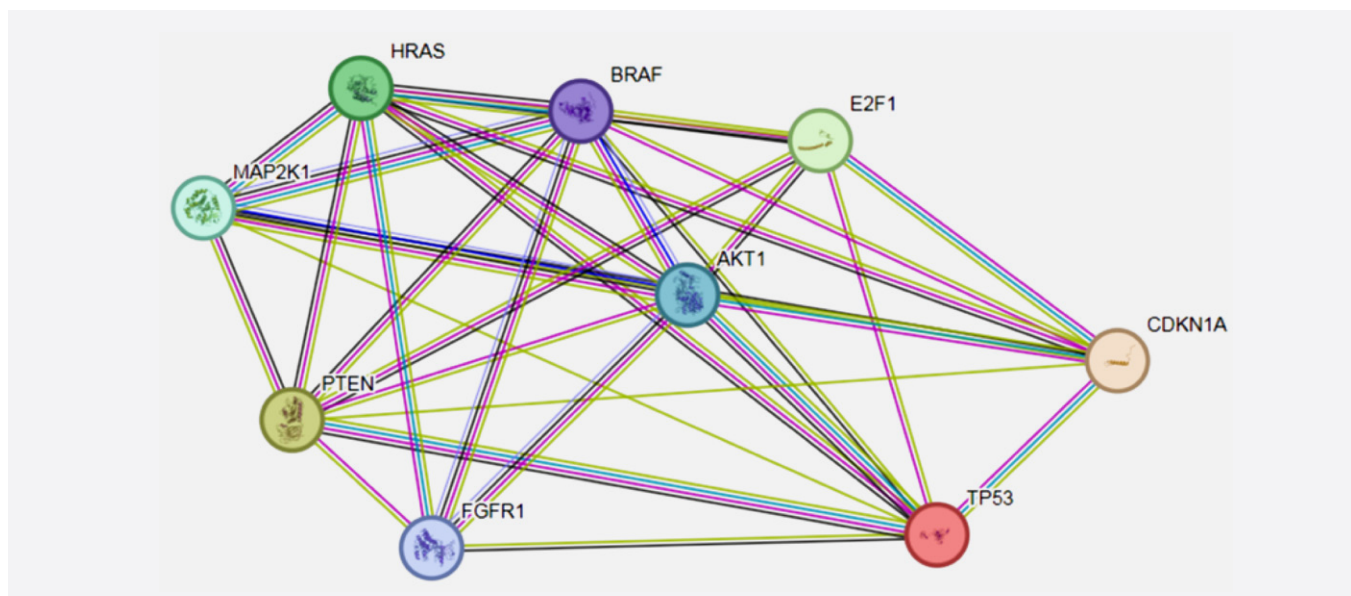


Рисунок 1. Сеть взаимодействия белков, кодирующих гены E2F1, TP53, AKT1, HRAS, MAP2K1, PTEN, FGFR1, BRAF и CDKN1A. Цветовое взаимодействие: зеленым цветом обозначены – ген соседство; красным – слияние генов; синим – генная совместимость

Figure 1. Interaction network for proteins encoding genes E2F1, TP53, AKT1, HRAS, MAP2K1, PTEN, FGFR1, BRAF, and CDKN1A. Color code for edges interpretation: green line indicates neighborhood; red line, gene fusion; blue line, gene co-occurrence

Таблица 1

Сигнальные пути и таргетные гены микроРНК-205, связанные с меланомой по сравнению со здоровой прилегающей кожей

Table 1

Signaling pathways and microRNA-205 target genes associated with melanoma compared with healthy adjacent skin

Название метаболического пути	Идентификатор сети KEGG	p-значение	Гены
Меланома	hsa05218	0,0100270810987	E2F1, TP53, AKT1, HRAS, MAP2K1, PTEN, FGFR1
Рак щитовидной железы	hsa05216	6,24366728885e-05	BRAF, MAP2K1
Глиома	hsa05214	0,0100270810987	BRAF, CDKN1A, MAP2K1
Рак мочевого пузыря	hsa05219	0,0144868234436	BRAF, CDKN1A, MAP2K1

Таблица 2

Сигнальные пути и таргетные гены hsa-miR-146a-5p, связанные с меланомой по сравнению со здоровой прилегающей кожей

Table 2

Signaling pathways and microRNA-146a-5p target genes associated with melanoma compared with healthy adjacent skin

Название метаболического пути	ID пути	p-значение	Гены
Сигнальный путь TOLL-подобных рецепторов	(hsa04620)	0,00555195174243	TLR2, TAB2, AKT2, JUN, TRAF6, STAT1, IRF7, IRAK1, NRAS, MAP3K7
Сигнальный путь NF-κB	(hsa04064)	0,00937454651249	TAB2, TRAF6, PTGS2, BCL2A, IRAK1, MAP3K7
Клеточный цикл	(hsa04110)	0,0334877896843	GSK3B, CCNB1, CDC25B, SMAD4, RBL1, CDC23, CDKN1A, PRKDC, MDM2, ABL1, CDC25A
Сигнальный путь кори	(hsa05162)	0,0477407148666	TLR2, TAB2, GSK3B, STAT5B, AKT2, TRAF6, STAT1, IRF7, IRAK1, MAP3K7
Сигнальный путь ErbB	(hsa04012)	0,0266960389222	GSK3B, EGFR, STAT5B, AKT2, JUN, CDKN1A, ABL1
Лейшманиоз	(hsa05140)	0,00697676409242	TLR2, TAB2, JUN, TRAF6, HLA-DPA1, PTGS2, STAT1, IRAK1, MAP3K7, ITGB2
Один углеродный пул по фолиевой кислоте	(hsa00670)	0,0498845719259	MTHFD1, GART, LFNG

Для поиска сигнальных путей и таргетных генов, связанных с микроРНК-146a-5p, использовали программу DIANA-mirPath v.3.0. Результаты поиска представлены в таблице 2.

На основе полученных данных для микроРНК-146a-5p нами построена сеть взаимодействий между генами (табл. 2), которые принимают участие в метастазировании, пролиферации и инвазии опухолевых клеток, а также задействованы в других различных биологических процессах.

На рисунке 2 представлена расширенная сеть с высоким уровнем достоверности >0,9.

Обсуждение

В настоящем исследовании мы изучили экспрессию hsa-mir-205, hsa-miR-199a-3p, hsa-miR-146a-5p в опухолевом материале пациентов с диагнозом меланомы кожи. Высокие уровни hsa-mir-205, hsa-miR-146a-5p являются показателями агрессивности меланомы, поскольку они способствуют трансформации, пролиферации и инвазии.

Предыдущие исследования показали противоречивые результаты по выбранным нами для изучения микроРНК. Так, в модели ксенотрансплантата, разработанной S.J. Hwang и соавт. (2012), потеря

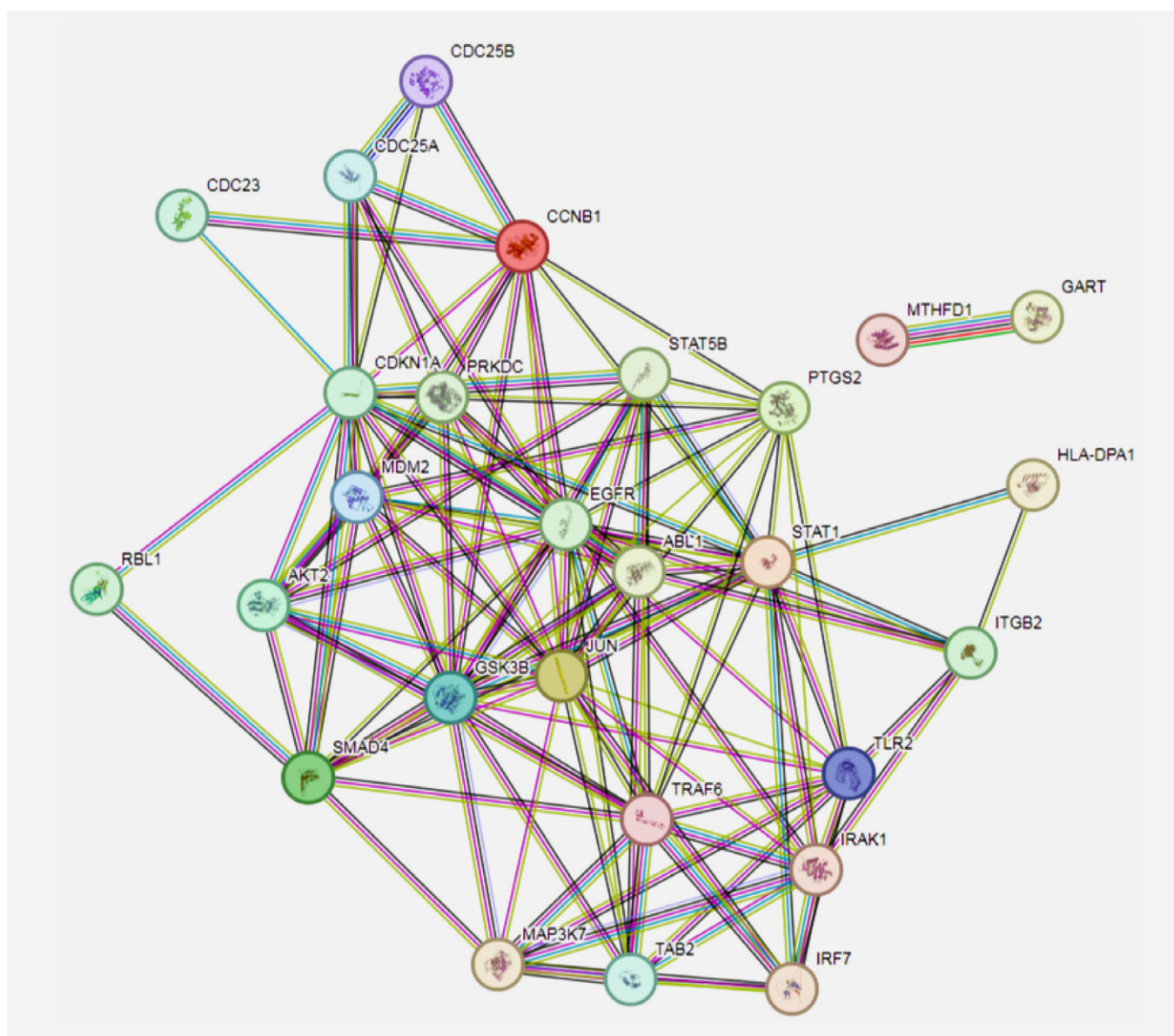


Рисунок 2. Сеть взаимодействия белков, кодирующих гены CCNB1, STAT1, JUN, PTGS2, SMAD4, AKT2, GSK3B, MDM2, TLR2, CDC25B, TRAF6, MTHFD1, IRAK1, IRF7, MAP3K7, HLA-DPA1, GART, ABL1, STAT5B, PRKDC, EGFR, ITGB2, RBL1, CDKN1A, CDC23, TAB2 и CDC25A. Цветовое взаимодействие: зеленым цветом обозначены – ген соседство; красным – слияние генов; синим – генная совместимость

Figure 2. Interaction network for proteins encoding genes CCNB1, STAT1, JUN, PTGS2, SMAD4, AKT2, GSK3B, MDM2, TLR2, CDC25B, TRAF6, MTHFD1, IRAK1, IRF7, MAP3K7, HLA-DPA1, GART, ABL1, STAT5B, PRKDC, EGFR, ITGB2, RBL1, CDKN1A, CDC23, TAB2, and CDC25A. Color code for edges interpretation: green line indicates neighborhood; red line, gene fusion; blue line, gene cooccurrence

экспрессии микроРНК-146а-5р наблюдалась в клетках меланомы, где ее сверхэкспрессия снижала миграцию и инвазию клеток. Однако, W. Pu и соавт. (2018) отметили увеличенный рост опухолевых клеток меланомы, их миграцию и инвазию за счет регуляции микроРНК-146а-5р. Также в эксперименте *in vitro* микроРНК-146а-5р продемонстрировали высокую экспрессию в ряде первичных клеточных культур меланомы человека по сравнению со здоровыми астроцитами и меланоцитами [11, 12].

В исследовании E. Vergani и соавт. (2020) изучена роль дисрегуляции микроРНК-146а-5р в лекарственной устойчивости меланомы *in vitro* в линиях клеток и с 3D-культурами эксплантатов, устойчивых к лечению опухолей, прогрессирующих во время терапии. Они показали, что принудительная экспрессия микроРНК-146а-5р снижала активность COX2 и значительно повышала чувствительность к препаратам, препятствуя про-выживательной сигнализации NFκB, что в свою очередь приводило к снижению пролиферации и усилению апоптоза. После этого авторы сделали вывод, что дерегуляция оси микроРНК-146а-5р/COX2 происходит при развитии резистентности к таргетным препаратам у пациентов с меланомой [13].

N. Pencheva и соавт. (2012) описали участие микроРНК-199а-3р в ангиогенезе во время прогрессирования меланомы [14]. По мере того как опухоль становилась больше, окружающая сосудистая сеть росла, чтобы поддерживать доступность питательных веществ и кислорода, а также предотвращать накопление углекислого газа [9]. В эксперименте было показано, что уровень экспрессии микроРНК-199а-3р был увеличен в первичных культурах клеток меланомы, где продолжалось метастазирование, по сравнению с теми, которые не метастазировали [14].

Для дальнейшей проверки активных механизмов двух микроРНК микроРНК-146а-5р и микроРНК-205 выполнен поиск потенциальных генов-мишеней. Анализ сигнальных путей KEGG показал, что эти гены-мишени в основном участвуют в пути PI3K-Akt, убиквитин-опосредованном протеолизе и клеточной адгезии. Путь PI3K-Akt (фосфоинозитид 3-киназа-RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа) участвует в различных клеточных процессах как в нормальных клетках, так и в опухолевых клетках, включая клеточный метаболизм, миграцию и пролиферацию [15, 16].

Объединение экспериментальных и теоретических данных для исследования многофакторных заболеваний с помощью биоинформатических исследований и визуализации моделей взаимодействия генов, белков и их регуляторов помогает приблизиться к пониманию природы и факторов прогрессирования этих заболеваний.

Выводы

Таким образом, из-за широкого разброса значений в контрольной группе и группе пациентов с меланомой кожи микроРНК микроРНК-146а-5р нельзя рассматривать в качестве информативного биомаркера. В то же время нами выявлено высокое значение экспрессии микроРНК-205 в группе пациентов с меланомой кожи.

Вклад авторов

Разработка концепции: Ю.Ю. Стефанова, Н.В. Порханова, Р.А. Мурашко, В.А. Порханов

Сбор, анализ и интерпретация данных: Ю.Ю. Стефанова, Н.В. Порханова

Подготовка и редактирование текста: Ю.Ю. Стефанова, Н.В. Порханова, Р.А. Мурашко, В.А. Порханов

Визуализация: С.В. Тимофеева

Ресурсное обеспечение исследования: Н.В. Порханова, Р.А. Мурашко, В.А. Порханов

Утверждение окончательного варианта статьи: Ю.Ю. Стефанова, Н.В. Порханова, Р.А. Мурашко, В.А. Порханов

Author contributions

Conceptualization: Stefanova, Porhanova, Murashko, Porhanov
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Stefanova, Porhanova

Manuscript drafting and revising: Stefanova, Porhanova, Murashko, Porhanov

Visualization: Timofeeva

Resources: Porhanova, Murashko, Porhanov

Final approval of the version to be published: Stefanova, Porhanova, Murashko, Porhanov

Литература/References

1. Стефанова Ю.Ю., Порханова Н.В., Мурашко Р.А., Тимошкина Н.В., Максимов А.Ю., Тимофеева С.В. Мутационный статус генов BRAF, NRAS в опухолевом материале пациентов с диагнозом меланома кожи. *Медицинская генетика*. 2024;23(7):51–56.
Stefanova YuYu, Porhanova NV, Murashko RA, Timoshkina NV, Maksimov AYU, Timofeeva SV. Mutational status of BRAF, NRAS genes in tumor material of patients diagnosed with cutaneous melanoma. *Medical Genetics*. 2024;23(7):51–56. (In Russ.).
2. Negrini M, Ferracin M, Sabbioni S, Croce CM. MicroRNAs in human cancer: from research to therapy. *J Cell Sci*. 2007;120(Pt 11):1833–1840. PMID: 17515481. <https://doi.org/10.1242/jcs.03450>
3. Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer. *Theranostics*. 2015;5(10):1122–1143. PMID: 26199650. PMID: PMC4508501. <https://doi.org/10.7150/thno.11543>
4. Durante G, Broseghini E, Comito F, et al. Circulating microRNA biomarkers in melanoma and non-melanoma skin cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2022;22(3):305–318. PMID: 35235479. <https://doi.org/10.1080/14737159.2022.2049243>
5. Петкевич А.А., Шубина И.Ж., Абрамов А.А., Мамедова Л.Т., Самойленко И.В., Киселевский М.В. Особенности экспрессии микроРНК в меланоцитах и клетках меланомы человека. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018;17(3):6–11. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-3-6-11>
Petkevich AA, Shubina IZh, Abramov AA, Mamedova LT, Samoilenko IV, Kiselevsky MV. MicroRNA expression in melanocytes and melanoma cells. *Russian Journal of Biotherapy*.

2018;17(3):6–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-3-6-11>

6. Dar AA, Majid S, de Semir D, Nosrati M, Bezrookove V, Kashani-Sabet M. miRNA-205 suppresses melanoma cell proliferation and induces senescence via regulation of E2F1 protein. *J Biol Chem*. 2011;286(19):16606–16614. PMID: 21454583. PMCID: PMC3089503. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.227611>

7. Liu S, Tetzlaff MT, Liu A, Liegl-Atzwanger B, Guo J, Xu X. Loss of microRNA-205 expression is associated with melanoma progression. *Lab Invest*. 2012;92(7):1084–1096. PMID: 22525428. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.62>

8. Zhang Y, Zhao J, Ding M, et al. Loss of exosomal miR-146a-5p from cancer-associated fibroblasts after androgen deprivation therapy contributes to prostate cancer metastasis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020;39(1):282. PMID: 33317606. PMCID: PMC7734763. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01761-1>

9. Ghafouri-Fard S, Gholipour M, Taheri M. MicroRNA Signature in melanoma: biomarkers and therapeutic targets. *Front Oncol*. 2021;11:608987. PMID: 33968718. PMCID: PMC8100681. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.608987>

10. Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(D1):D638–D646. PMID: 36370105. PMCID: PMC9825434. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>

11. Hwang SJ, Seol HJ, Park YM, et al. MicroRNA-146a suppresses metastatic activity in brain metastasis. *Mol Cells*. 2012;34(3):329–334. PMID: 22949171. PMCID: PMC3887840. <https://doi.org/10.1007/s10059-012-0171-6>

12. Pu W, Shang Y, Shao Q, Yuan X. miR-146a promotes cell migration and invasion in melanoma by directly targeting SMAD4. *Oncol Lett*. 2018;15(5):7111–7117. PMID: 29731876. PMCID: PMC5921230. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8172>

13. Vergani E, Dugo M, Cossa M, et al. miR-146a-5p impairs melanoma resistance to kinase inhibitors by targeting COX2 and regulating NFkB-mediated inflammatory mediators. *Cell Commun Signal*. 2020;18(1):156. PMID: 32967672. PMCID: PMC7510138. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00601-1>

14. Pencheva N, Tran H, Buss C, et al. Convergent multi-miRNA targeting of ApoE drives LRP1/LRP8-dependent melanoma metastasis and angiogenesis. *Cell*. 2012;151(5):1068–1082. PMID: 23142051. PMCID: PMC3753115. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.10.028>

15. Sánchez-Sendra B, Serna E, Navarro L, et al. Transcriptional identification of miR-205 target genes potentially involved in metastasis and survival of cutaneous malignant melanoma. *Sci Rep*. 2020;10(1):4771. PMID: 32179834. PMCID: PMC7075905. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61637-4>

16. Aksenenko M, Palkina N, Komina A, Tashireva L, Ruksha T. Differences in microRNA expression between melanoma and healthy adjacent skin. *BMC Dermatol*. 2019;5;19(1):1. PMID: 30611259. PMCID: PMC6321655. <https://doi.org/10.1186/s12895-018-0081-1>

Сведения об авторах

Стефанова Юлия Юрьевна, врач-радиолог, онколог, радиотерапевт, аспирант, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0004-9311-7175>

Порханова Наталья Владимировна, д. м. н., доцент, заведующая отделением онкогинекологии, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-0655-0980>

Мурашко Роман Алексеевич, к. м. н., главный врач, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>

Тимофеева Софья Владимировна, научный сотрудник, НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>

Максимов Алексей Юрьевич, д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам, НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9471-3903>

Порханов Владимир Алексеевич, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; главный врач, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Julia Ju. Stefanova, Radiologist, Oncologist, Radiotherapist, Postgraduate Student, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0004-9311-7175>

Natalya V. Porhanova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Gynecologic Oncology Unit, Clinical Oncological Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-0655-0980>

Roman A. Murashko, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Clinical Oncological Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>

Sofia V. Timofeeva, Researcher, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>

Aleksey Yu. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General for Promising Scientific Developments, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9471-3903>

Vladimir A. Porhanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Conflict of interest: none declared.



Показатели клеточного иммунитета у больных мелкоклеточным раком легкого при наличии и отсутствии циркулирующих опухолевых клеток

©М.А. Хомидов*, Е.Ю. Златник, И.А. Новикова, Д.А. Харагезов, И.А. Лейман, Т.Г. Айрапетова, О.Н. Статешный, А.Г. Милакин, Э.А. Мирзоян, К.Д. Иозефи, А.А. Антонян, Э.К. Алексеев

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия

* М.А. Хомидов, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, mehrullo-h-94@mail.ru

Поступила в редакцию 10 августа 2024 г. Исправлена 19 января 2025 г. Принята к печати 29 января 2025 г.

Резюме

Актуальность: Важным этапом гематогенного метастазирования злокачественных опухолей является циркуляция опухолевых клеток. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) считается наиболее агрессивной формой рака легкого, при котором определяется наибольшее количество циркулирующих опухолевых клеток.

Цель: Оценка наличия и количества циркулирующих опухолевых клеток как фактора иммуносупрессии при мелкоклеточном раке легкого.

Материалы и методы: У 30 больных МРЛ III–IV стадии до начала лечения проводили детекцию циркулирующих опухолевых клеток с использованием системы CellSearch (Veridex LLC, Бельгия); группу делили на подгруппы с наличием и без наличия циркулирующих опухолевых клеток. Оценку Т-лимфоцитарного и NK-клеточного звеньев иммунной системы осуществляли методом проточной цитометрии. Результаты показали, что наличие циркулирующих опухолевых клеток у больных мелкоклеточным раком легкого сопровождалось низким уровнем NK-лимфоцитов, экспрессирующих CD335+, Granzyme B и Perforin, и более низкими уровнями Т-хелперов с маркерами ранней активации (CD38 и CD69). Более низкие уровни активированных цитотоксических лимфоцитов CD8+CD69+ отмечены при наиболее высоком уровне циркулирующих опухолевых клеток (выше 50). Таким образом, снижение количественных и функциональных показателей Т-и NK-клеток при наличии циркулирующих опухолевых клеток можно расценивать как один из факторов иммуносупрессии у больных мелкоклеточным раком легкого.

Результаты: Присутствие циркулирующих опухолевых клеток, вне зависимости от их количества в крови больных МРЛ, характеризуется угнетением врожденного звена иммунной системы в виде снижения функциональной активности NK-клеток, и, даже при сохранении общего количества естественных киллеров, приводит к уменьшению их противоопухолевого потенциала, что нередко наблюдается при распространенном опухолевом процессе. Сходная картина отмечена и при анализе состояния адаптивного иммунитета, а именно, Т-клеточного звена.

Заключение: Наличие циркулирующих опухолевых клеток у больных МРЛ можно расценивать как один из факторов иммуносупрессии у этих больных.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, циркулирующие опухолевые клетки, клеточный иммунитет, Т-лимфоциты, натуральные киллеры

Цитировать: Хомидов М.А., Златник Е.Ю., Новикова И.А. и др. Показатели клеточного иммунитета у больных мелкоклеточным раком легкого при наличии и отсутствии циркулирующих опухолевых клеток. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):56–62. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-56-62>

Cellular Immunity in Patients With Small Cell Lung Cancer in Presence and Absence of Circulating Tumor Cells

©Mekhruklokhodzha A. Khomidov*, Elena Y. Zlatnik, Inna A. Novikova, Dmitriy A. Haragezov, Igor A. Lejman, Tamara G. Ayrapetova, Oleg N. Stateshnyy, Anton G. Milakin, Ellada A. Mirzoyan, Kristian D. Yozefi, Arthur A. Antonyan, Eduard K. Alekseev

National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

* Mekhruklokhodzha A. Khomidov, National Medical Research Center for Oncology Ministry, ulitsa 14 Liniya 63, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, mehrullo-h-94@mail.ru

Received: August 10, 2024. Received in revised form: January 19, 2025. Accepted: January 29, 2025.



Abstract

Background: Circulating tumor cells (CTCs) play an important role in hematogenous metastasis of malignant tumors. Small cell lung cancer (SCLC) is the most aggressive form of lung cancer with the highest number of detected CTCs.

Objective: To evaluate the presence and number of CTCs as an immunosuppression factor in SCLC.

Materials and methods: In 30 patients with stage III-IV SCLC, CTCs were detected using the CellSearch system (Veridex LLC, Belgium) before treatment. The participants were divided into groups based on presence of CTCs. Flow cytometry was used to assess T- and natural killer (NK)-cellular components of the immune system and revealed that the CTC presence in patients with SCLC was accompanied by low levels of NK cells expressing CD335+, granzyme B, and perforin and lower levels of helper T cells with markers of early activation (CD38 and CD69). Lower levels of CD8+CD69+ activated cytotoxic T cells were observed with the highest level of CTCs (>50). Thus, a decrease in the quantitative and functional parameters of T and NK cells in presence of CTCs can be regarded as one of the immunosuppression factors in patients with SCLC.

Results: The presence of CTCs, regardless of their number in the blood of patients with SCLC, is characterized by suppression of the innate immune system: decreased functional activity of NK cells, which, even with the preserved total number of NK cells, leads to a decrease in their antitumor potential and is often observed in case of widespread metastases. A similar pattern was noted in the analysis of the adaptive immune system, namely, the T cells.

Conclusions: As with other malignant tumors, the presence of CTCs in patients with SCLC can be regarded as one of the immunosuppression factors.

Keywords: small cell lung cancer, circulating tumor cells, cellular immunity, T cells, natural killer cells

Cite this article as: Khomidov MA, Zlatnik EY, Novikova IA, et al. Cellular immunity in patients with small cell lung cancer in presence and absence of circulating tumor cells. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):56–62. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-56-62>

Актуальность

Рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Одним из гистологических подтипов рака легкого является мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). МРЛ считается наиболее агрессивной формой рака легкого и на его долю приходится около 15% всех случаев рака легкого [2]. Прогноз при МРЛ является крайне неблагоприятным, 5-летняя общая выживаемость составляет всего 7% [3]. Несмотря на используемые варианты лечения, у большинства пациентов ответ на терапию носит временный характер с ранним прогрессированием. За последние 20 лет не отмечено улучшения выживаемости или частоты положительного ответа на химиотерапию у пациентов с МРЛ [4]. Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) рассматриваются в литературе как фактор метастазирования. Концентрация ЦОК в периферической крови у больных с МРЛ очень высокая по сравнению с другими опухолями, в частности, с немелкоклеточным раком (НМРЛ) [5]. ЦОК обнаруживаются у 85% больных с III–IV стадиями МРЛ, при этом ЦОК могут служить инструментом для мониторинга течения заболевания [6].

Концепция иммуноредактирования опухоли включает представления о формировании под ее влиянием иммуносупрессивного и ростостимулирующего микроокружения, среди которого важную роль играют клеточные и цитокиновые факторы иммунной системы. Интенсивно исследуется роль иммунного микроокружения опухолевых клеток, влияющего на прогрессирование опухолевого процесса [7], при этом для ЦОК в качестве микроокружения можно рассматривать факторы иммунной системы, оцениваемые в крови.

Цель исследования

Дать оценку наличию и количеству ЦОК как фактору иммуносупрессии при МРЛ.

Материалы и методы

Исследуемая группа больных была сформирована из 30 пациентов обоего пола с морфологически подтвержденным диагнозом мелкоклеточного рака легкого III–IV стадии. Больные находились на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ в период с 2014 по 2016 г. На момент включения в исследование пациенты ранее не получали лечения по поводу МРЛ. Средний возраст больных – $60 \pm 2,6$ лет (от 47 до 75 лет). Подавляющее большинство пациентов составляли мужчины – 28 больных. Пациентам проводилось системное лекарственное лечение согласно клиническим рекомендациям по схеме этопозид 120 мг/м^2 в 1–3-й дни, цисплатин $60\text{--}80 \text{ мг/м}^2$ или иринотекан $60\text{--}65 \text{ мг/м}^2$ в 1-й и 8-й дни, цисплатин $60\text{--}75 \text{ мг/м}^2$ в 1-й день. Цикл – 21 день.

Детекцию ЦОК проводили с использованием системы CellSearch (Veridex LLC, Бельгия) до начала лечения. Общее число выявленных в 7,5 мл крови опухолевых клеток считали конечным результатом. Оценку показателей клеточного иммунитета осуществляли в тот же срок с помощью проточной цитометрии на анализаторе BD FACSCanto II (BD Biosciences, США). Кровь, взятую из вены, инкубировали при комнатной температуре в темноте 20 мин с 5 мкл моноклональных антител (BD, США). Диагностическая панель антител включала CD4 FITC, CD127 PE, CD3 PerCP, CD25 APC, CD38 PE, Granzyme B FITC, CD16 PE, CD56 PE-Cy7, Perforin Alexa Fluor 647, CD45 APC-Cy7, CD335 APC, CD8 PerCP-Cy5.5, CD69 PE-Cy7. Подготовку проб осуществляли по методике окрашивание-лизис-отмывка. Результаты уровней субпопуляций выражали в процентах: Т-клетки (естественные киллеры (NK) и естественные киллеры Т-клетки (NKT)) – от общего количества лимфоцитов, Tregs – от CD4+, активированные

фракции – от количества CD4+ и CD8+ клеток, субпопуляции естественных киллеров – от общего количества NK-клеток.

Группу больных подразделяли по уровням ЦОК: на подгруппы с отсутствием ЦОК (ЦОК0) (n=4) и с наличием ЦОК, среди которых дополнительно выделяли больных с ЦОК от 1 до 50 (n=14) и >50 (n=12).

В ходе статистического анализа результатов проводили оценку на нормальность распределения значений по Шапиро-Уилку и, поскольку оно было нормальным, для сравнения показателей групп применяли t-критерий Стьюдента; различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Показатели врожденного и адаптивного иммунитета у больных МРЛ с различным уровнем ЦОК

представлены в таблицах 1 и 2. Как видно из таблицы 1, общее количество NK и NKT лимфоцитов не имеет статистически значимых различий в зависимости от наличия и уровня ЦОК. Однако наличие ЦОК характеризовалось снижением процента лимфоцитов, экспрессирующих CD335+, а также Granzyme B- и Perforin-содержащих NK-клеток, что говорит о снижении функциональной активности естественных киллеров. Сравнение исследованных показателей врожденного иммунитета у больных с разным уровнем ЦОК не выявило статистически значимых различий, хотя количество CD16dim56bright клеток, считающихся NK-regs, было выше при уровне ЦОК от 1 до 50, по сравнению с ЦОК-негативными больными.

Результаты оценки Т-клеточного звена иммунитета представлена в таблице 2, из которой видно, что наличие ЦОК у больных МРЛ сопровождалось

Таблица 1
Показатели NK-клеточного звена у больных МРЛ при различном количестве ЦОК
Table 1

Parameters of natural killer cells in patients with small cell lung cancer and a different number of circulating tumor cells

Доля лимфоцитов, %	Уровень ЦОК			
	0 ЦОК	>0 ЦОК	1–50 ЦОК	Более 50 ЦОК
CD16+56+	23,8±5,0	18,4±1,7	18,1±2,2	18,9±3,0
NK Т-лимфоциты	6,7±1,3	6,3±0,7	5,4±0,4	7,8±1,8
CD335+	46,5±2,5	32,1±4,2*	31,1±5,4*	33,7±5,7*
CD16dim56bright	6,9±1,5	10,4±1,9	11,7±1,6 *	8,3±2,7
CD16+56dim	90,7±2,5	88,2±1,9	87,3±2,6	89,8±3,0
Granzyme B	89,1±0,9	72,2±4,1*	73,0±5,6*	70,8±6,3*
Perforin	76,4±2,7	57,0±6,8*	54,4±8,1*	59,1±6,9*

Прим.: * – различия показателей статистически значимы по отношению к 0 ЦОК ($p \leq 0,05$)

Note: *, statistically significant differences in relation to 0 circulating tumor cells ($P \leq .05$)

Таблица 2
Показатели Т-звена у больных МРЛ при различном количестве ЦОК
Table 2

Parameters of T cells in patients with small cell lung cancer and a different number of circulating tumor cells

Доля лимфоцитов, %	Уровень ЦОК			
	0 ЦОК	>0 ЦОК	1–50 ЦОК	Более 50 ЦОК
CD4+	33,5±3,0	39,1±1,6	41,8±1,8*	34,8±2,5°
T-regs	9,9±2,6	8,1±0,5	7,6±0,8	8,6±0,8
CD4+/CD38+	32,7±1,6	22,4±2,2*	23,5±3,2*	20,7±2,7*
CD4+/CD25+	19,9±7,2	19,7±3,2	16,7±3,4	24,9±6,2
CD4+/CD69+	11,9±2,6	6,3±0,7*	5,8±0,8*	7,0±0,9 тенд
CD8+	30,7±7,4	29,0±2,1	26,5±2,3	32,9±3,9
CD8+/CD38+	19,1±5,3	21,4±2,7	21,3±4,2	21,6±2,7
CD8+/CD25+	4,8±1,0	5,1±0,8	4,7±1,0	5,7±0,6
CD8+/CD69+	7,5±1,1	5,1±0,8	5,7±1,3	4,0±0,6*

Прим.: * – различия показателей статистически значимы по отношению к 0 ЦОК ($p \leq 0,05$); ° – различия показателей статистически значимы по отношению к 1–50 ЦОК ($p \leq 0,05$)

Note: *, statistically significant differences in relation to 0 circulating tumor cells ($P \leq .05$); °, statistically significant differences in relation to 1-50 circulating tumor cells ($P \leq .05$)

более низкими уровнями Т-хелперов с маркерами ранней активации (CD38 и CD69), тогда как содержание CD8⁺ клеток, включая активированных, не имело статистически значимых различий. Отмечено более высокое содержание CD4⁺ клеток у больных с уровнем ЦОК 1–50 по сравнению с теми, у кого оно было выше 50. Единственной субпопуляцией CD8⁺ клеток, которая была значимо ниже по сравнению с ЦОК-негативными больными, оказалась CD8⁺CD69⁺.

Таким образом, присутствие ЦОК, вне зависимости от их количества в крови больных МРЛ, характеризуется угнетением врожденного звена иммунной системы в виде снижения функциональной активности NK-клеток, что, даже при сохранении общего количества естественных киллеров, приводит к уменьшению их противоопухолевого потенциала, что нередко наблюдается при распространенном опухолевом процессе [8]. Сходная картина отмечена и при анализе состояния адаптивного иммунитета, а именно, Т-клеточного звена: наблюдаемое повышение уровня CD4⁺ клеток у больных с количеством ЦОК 1–50, по-видимому, является компенсаторным, так как сопровождается статистически значимым снижением количества активированных CD4⁺ лимфоцитов, экспрессирующих CD38⁺ и CD69⁺. Нарастание уровня ЦОК до количеств, превышающих 50, сопровождается снижением уровня CD4⁺ клеток по сравнению с больными, у которых он составлял 1–50. Хотя он и не имел статистически значимых отличий от больных с отсутствием ЦОК, низкие значения активированных CD4⁺ лимфоцитов свидетельствуют об угнетении адаптивного иммунитета. Судя по наиболее низкому уровню CD8⁺ лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации CD69, это угнетение характеризует не только Т-хелперное, но и Т-цитотоксическое звено у больных МРЛ с максимальным уровнем ЦОК.

Обсуждение

По данным литературы, факторы врожденного иммунитета и ЦОК оказывают взаимное влияние друг на друга, что описано при различных опухолях: метастатическом раке молочной железы, предстательной железы, а также при колоректальном раке [9, 10].

Для последнего установлена обратная взаимосвязь между уровнем ЦОК и цитотоксической активностью NK-клеток. Хотя и высказываются мнения, что быстрый клиренс ЦОК обусловлен факторами врожденного иммунитета (NK-лимфоцитами, моноцитами и нейтрофилами), есть данные и о влиянии ЦОК на сигнальные пути, опосредующие иммунный ответ, через угнетение Ki-67, c-myc, β-катенина и гиперэкспрессию CD47, что приводит к усилению метастатического каскада и сохранению ЦОК в крови в дормантном состоянии [11]. Важнейшей стратегией

выживания ЦОК в крови является экспрессия ими иммуносупрессирующих молекул (PD-L1, CD47) [12], подавляющих активность NK-клеток, а блокада PD-1/V7H1 пути с помощью ингибиторов контрольных точек стимулирует NK-клеточную цитотоксичность, опосредованную через CD335⁺ [13]. Активные NK-клетки могут уничтожать ЦОК в крови еще до их экстравазации, предотвращая таким образом метастазирование, при этом, как показано в экспериментальных исследованиях, наиболее эффективным является прямой перфорин-зависимый механизм, с помощью которого лизируется до 80% ЦОК, что выше, чем в результате непрямого пути, опосредованного через апоптоз-индуцирующие факторы [14]. Дефект системы NK-клеток вызывает опухолевую прогрессию: например, у мышей-опухоленосителей TRAIL-опосредованный апоптоз естественных киллеров способствует метастатическому поражению печени [15].

Еще одним механизмом инактивации NK-клеток под действием ЦОК является вовлечение в это взаимодействие тромбоцитов [16] с образованием агрегатов, в ходе чего последние выделяют цитокины, включая TGF-β, вызывающий апоптоз иммунокомпетентных клеток путем угнетения экспрессии на них Bcl-2. Кроме того, это взаимодействие препятствует развитию перфорин-зависимой цитотоксичности, что наблюдается и по нашим данным, а также секреции интерферона-γ NK-клетками [17]. Популяция NK-клеток гетерогенна и представлена NKT-клетками, экспрессирующими CD3-TCR рецептор, и классическими NK, среди которых большую часть составляют CD56dim, опосредующие перфорин/гранзим-зависимую и антитело-зависимую цитотоксичность, демонстрирующие высокие уровни перфорина и выраженный киллерный эффект, а меньшую – CD56bright NK-лимфоциты, считающиеся разными авторами незрелыми клетками или NKregs, выполняющими сходную функцию с Tregs [18, 19]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что эта субпопуляция NK-клеток увеличивается у ЦОК-позитивных больных, статистически значимо при уровне ЦОК 1–50.

Что касается Т-клеточного звена, как ни странно, его связь с наличием и уровнем ЦОК исследована значительно меньше. Нами ранее у больных НМРЛ с III стадией были показаны прямые корреляции уровней ЦОК с содержанием CD3⁺, CD8⁺, CD4⁺CD25⁺, CD4⁺HLA-DR⁺, обратные – с содержанием CD4⁺, CD8m, фагоцитарной активностью нейтрофилов, а также нивелирование большинства из этих корреляций при генерализации процесса [20]. Другие авторы при исследовании PD-L1-негативных больных НМРЛ после лучевой терапии отметили существенное повышение уровня CD8⁺ Т-клеток, обратно коррелировавшего с уровнем ЦОК, который расценивается как независимый фактор прогноза прогрессирования [21]. У больных

опухолями уrogenитального тракта более низкая выживаемость ассоциировалась с высоким уровнем ЦОК до начала лечения, причем негативным фактором прогноза считали PD-L1+ фенотип ЦОК, а также низкие уровни CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, авторы предполагают разную прогностическую значимость различных морфологических субтипов ЦОК [22].

В целом в литературе сложилось представление об антагонистической роли Т-клеток основных субпопуляций по отношению к ЦОК; эти данные суммированы в недавнем обзоре [23]. Поскольку нами получены более низкие уровни Т-клеток при наличии ЦОК, а по некоторым субпопуляциям отмечено и более глубокое снижение при более высоком уровне ЦОК, можно считать, что такая закономерность показана и для больных МРЛ. Остается неясным, почему именно у этих больных выявляется наиболее высокое количество ЦОК. При определении уровня ЦОК методом CellSearch, показатель считается положительным при значении выше 3 (колоректальный рак) или 5 (рак молочной железы). Однако у больных генерализованным МРЛ уровень ЦОК достигает сотен, в нашем исследовании максимальные показатели составляли 980.

Заключение

Таким образом, наличие ЦОК у больных МРЛ можно расценивать как один из факторов иммуносупрессии.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: Е.Ю. Златник, И.А. Новикова, М.А. Хомидов

Сбор, анализ и интерпретация данных: Д.А. Харегезов, И.А. Лейман, Т.Г. Айрапетова, О.Н. Статешный, А.Г. Милакин

Подготовка и редактирование текста: Е.Ю. Златник, М.А. Хомидов, Э.А. Мирзоян

Проведение статистического анализа: К.Д. Иозефи, Э.К. Алексеев, А.А. Антонян

Author contributions

Concept and design: Zlatnik, Novikova, Khomidov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Haragezov, Lejman, Ayrapetova, Stateshnyy, Milakin

Manuscript drafting and revising: Zlatnik, Khomidov, Mirzoyan

Statistical analysis: Yozefi, Alekseev, Antonyan

Литература/References

1. Кит О.И., Харегезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., Лейман И.А., Тихонова С.Н. Последовательные бронхопластические лобэктомии в структуре комплексного лечения синхронного двухстороннего первично-множественного немелкоклеточного рака легкого: редкое клиническое наблюдение. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(4):67–73. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-7>

Kit OI, Kharagezov DA, Lazutin YuN, Mirzoyan EA, Leyman IA, Tikhonova SN. Sequential bronchoplastic lobectomies in complex treatment for synchronous bilateral multiple primary non-small cell lung cancer: a rare clinical case. *South*

Russian Journal of Cancer. 2022;3(4):67–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-7>

2. Keogh A, Finn S, Radonic T. Emerging biomarkers and the changing landscape of small cell lung cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3772. PMID: 35954436. PMCID: PMC9367597. <https://doi.org/10.3390/cancers14153772>

3. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):3. PMID: 33446664. PMCID: PMC8177722. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00235-0>

4. Lattuca-Truc M, Timsit JF, Levra MG, et al; Multidisciplinary Thoracic Oncology Group Grenoble University Hospital France. Trends in response rate and survival in small-cell lung cancer patients between 1997 and 2017. *Lung Cancer*. 2019;131:122–127. PMID: 31027688. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.03.028>

5. Vasseur A, Kiavue N, Bidard FC, Pierga JY, Cabel L. Clinical utility of circulating tumor cells: an update. *Mol Oncol*. 2021;15(6):1647–1666. PMID: 33289351. PMCID: PMC8169442. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12869>

6. Hou JM, Greystoke A, Lancashire L, et al. Evaluation of circulating tumor cells and serological cell death biomarkers in small cell lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Am J Pathol*. 2009;175(2):808–816. PMID: 19628770. PMCID: PMC2716975. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090078>

7. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Curr Biol*. 2020;30(16):R921–R925. PMID: 32810447. PMCID: PMC8194051. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>

8. López-Soto A, Gonzalez S, Smyth MJ, Galluzzi L. Control of metastasis by NK cells. *Cancer Cell*. 2017;32(2):135–154. PMID: 28810142. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.06.009>

9. Burz C, Pop VV, Buiga R, et al. Circulating tumor cells in clinical research and monitoring patients with colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018;9(36):24561–24571. PMID: 29849961. PMCID: PMC5966258. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25337>

10. Златник Е.Ю., Новикова И.А., Бондаренко Е.С., Ульянов Е.П., Ситковская А.О. Характеристика системного и локального иммунитета и стволовых опухолевых клеток у больных колоректальным раком с различной распространенностью, динамикой и прогнозом. *Медицинская иммунология*. 2022;24(1):121–134. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-col-2352>

Zlatnik EYu, Novikova IA, Bondarenko ES, Uljanova EP, Sitkovskaya AO. Characteristics of local and system immunity, and features of cancer stem cells in patients with different stage, dynamics and prognosis of colorectal carcinoma. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(1):121–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-col-2352>

11. Steinert G, Schölch S, Niemiets T, et al. Immune escape and survival mechanisms in circulating tumor cells of colorectal cancer. *Cancer Res*. 2014;74(6):1694–1704. PMID: 24599131. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1885>

12. Wang X, Sun Q, Liu Q, Wang C, Yao R, Wang Y. CTC immune escape mediated by PDL1. *Med Hypotheses*. 2016;93:138–139. PMID: 27372873. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.05.022>

13. Huang BY, Zhan YP, Zong WJ, et al. The PD-1/B7-H1 pathway modulates the natural killer cells versus mouse glioma stem cells. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134715. PMID: 26266810. PMCID: PMC4534134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134715>

14. Brodbeck T, Nehmann N, Bethge A, Wedemann G, Schumacher U. Perforin-dependent direct cytotoxicity in natural killer cells induces considerable knockdown of spontaneous lung metastases and computer modelling-proven tumor cell dormancy in a HT29 human colon cancer xenograft mouse model. *Mol Cancer*. 2014;13:244. PMID: 25373310. PMCID: PMC4239380. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-244>

15. Gkoutela S, Castro-Giner F, Szczerba BM, et al. Circulating tumor cell clustering shapes DNA methylation to enable metastasis seeding. *Cell*. 2019;176(1–2):98–112.e14. PMID: 30633912. PMCID: PMC6363966. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.046>
16. Zhong X, Zhang H, Zhu Y, et al. Circulating tumor cells in cancer patients: developments and clinical applications for immunotherapy. *Mol Cancer*. 2020;19(1):15. PMID: 31980023. PMCID: PMC6982393. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-1141-9>
17. Leblanc R, Peyruchaud O. Metastasis: new functional implications of platelets and megakaryocytes. *Blood*. 2016;128(1):24–31. PMID: 27154188. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-636399>
18. Stabile H, Fionda C, Gismondi A, Santoni A. Role of distinct natural killer cell subsets in anticancer response. *Front Immunol*. 2017;8:293. PMID: 28360915. PMCID: PMC5352654. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00293>
19. Stabile H, Fionda C, Santoni A, Gismondi A. Impact of bone marrow-derived signals on NK cell development and functional maturation. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;42:13–19. PMID: 29622473. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.03.008>
20. Златник Е.Ю., Бахтин А.В., Новикова И.А. и др. Показатели клеточного иммунитета и количества циркулирующих опухолевых клеток у больных мелко-клеточным и немелкоклеточным раком легкого при различной распространенности и гистогенезе опухолей. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(2):124.
- Zlatnik EY, Bakhtin AV, Novikova IA, et al. Cellular immunity and circulating tumor cells' levels in patients with lung cancer of different stage and histogenesis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;(2):124. (In Russ.).
21. Liu Q, Zhao C, Jiang P, Liu D. Circulating tumor cells counts are associated with CD8+T cell levels in programmed death-ligand 1-negative non-small cell lung cancer patients after radiotherapy: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(29):e26674. PMID: 34398034. PMCID: PMC8294890. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026674>
22. Chalfin HJ, Pramparo T, Mortazavi A, et al. Circulating tumor cell subtypes and T-cell populations as prognostic biomarkers to combination immunotherapy in patients with metastatic genitourinary cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1391–1398. PMID: 33262136. PMCID: PMC7925349. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2891>
23. Dotse E, Lim KH, Wang M, Wijanarko KJ, Chow KT. An immunological perspective of circulating tumor cells as diagnostic biomarkers and therapeutic targets. *Life (Basel)*. 2022;12(2):323. PMID: 35207611. PMCID: PMC8878951. <https://doi.org/10.3390/life12020323>

Сведения об авторах

Хомидов Мехруллоходжа Абдусудурович, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0645-0937>

Златник Елена Юрьевна, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

Новикова Инна Арнольдовна, д. м. н., заместитель генерального директора по науке, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>

Харагезов Дмитрий Акимович, к. м. н., онколог, заведующий отделением торакальной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>

Лейман Игорь Александрович, к. м. н., врач-онколог отделения торакальной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>

Айрапетова Тамара Георгиевна, к. м. н., врач-хирург отделения торакальной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5287-5800>

Статешный Олег Николаевич, онколог отделения торакальной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>

Милякин Антон Григорьевич, онколог отделения торакальной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>

Мирзоян Эллада Арменовна, к. м. н., лаборант-исследователь торакального отделения, онколог отделения торакальной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

Иозефи Кристиан Дмитриевич, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>

Антонян Артур Андреевич, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6449-7026>

Алексеев Эдуард Константинович, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0009-0007-4982-5491>

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания по разработке прогностических и предиктивных алгоритмов на основе выявления новых иммунологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественных опухолей и их микроокружения (2021–2023 гг.).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Mekhrullokhodzha A. Khomidov, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0645-0937>

Elena Y. Zlatnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Principal Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

Inna A. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Deputy General Director for Science, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>

Dmitriy A. Haragezov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Head of the Thoracic Surgery Division, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>

Igor A. Lejman, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Thoracic Surgery Division, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>

Tamara G. Ayrapetova, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Thoracic Oncology Division, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5287-5800>

Oleg N. Stateshnyy, Oncologist, Thoracic Surgery Division, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>

Anton G. Milakin, Oncologist, Thoracic Surgery Division, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>

Ellada A. Mirzoyan, Cand. Sci. (Med.), Laboratory Research Technician, Thoracic Oncology Division, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

Kristian D. Yozefi, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>

Arthur A. Antonyan, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6449-7026>

Eduard K. Alekseev, Resident, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0007-4982-5491>

Funding:

The study was conducted as part of the state task on development of prognostic and predictive algorithms based on identification of novel immunological and molecular genetic characteristics of malignant tumors and their microenvironment (2021-2023).

Conflict of interest: none declared.



Особенности ультразвуковой анатомии и эхоэмиотики местных осложнений при остром некротическом панкреатите

©О.А. Ценева^{1*}, Е.В. Моисеенкова¹, Д.А. Дорошенко^{1,2}, С.В. Михайлузов², В.Д. Аносов^{1,2},
М.А. Хоконов¹, В.Т. Корошвили¹

¹ Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ, Москва, Россия

² Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

* О.А. Ценева, Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ, 111539, ул. Вешняковская 23, Москва, otseneva@list.ru

Поступила в редакцию 8 августа 2024 г. Исправлена 20 декабря 2024 г. Принята к печати 21 января 2025 г.

Резюме

Актуальность: Несмотря на широкое использование в повседневной лечебной практике современных высокоточных методов исследования, диагностика панкреонекроза и его осложнений представляет сложность для специалистов.

Цель: Определение топографических особенностей местных осложнений панкреонекроза с помощью ультразвукового сканирования и их влияние на исход заболевания.

Материалы и методы: Обследовали 92 больных с панкреонекрозом среднего и тяжелого течения. Средний возраст 42,8±4,6 лет. Выделены 4 типа (модели) панкреонекроза, в зависимости от распространения местных осложнений: центральный – 25 (27,2%), левый – 32 (34,8%), правый – 16 (17,4%), смешанный – 19 (20,6%). Использовали ультразвуковые сканеры LOGIQ e (GE Healthcare, США), MyLab 70 (Esaote, Италия), Voluson S10 (GE Healthcare, США), с конвексными и линейными датчиками с частотой 5,0 и 7,5 МГц. Статистическая обработка проводилась с использованием базы данных Microsoft Excel 2017 (Microsoft Corp., США), с помощью средних величин (М), 95% ДИ, критерия χ^2 , с представлением значения p .

Результаты: Определен диагностический ультразвуковой алгоритм, топографические взаимоотношения местных осложнений и органов брюшной полости, пути распространения воспалительно-некротических изменений, сравнили исход заболевания при различных конфигурациях очагов, в зависимости от типа.

Обсуждение: Наиболее востребованными ориентирами для распространения были парапанкреатическая клетчатка и салниковая сумка (93,4%), наименее – паранефрий (28,3%) ($\chi^2=135,674$; $p<0,001$). Затеки по фасциям Героты и Тольдта были диагностированы без различий слева и справа ($\chi^2=0,028$; $p=0,867$ и $\chi^2=0,001$; $p=0,977$). Среди изолированных очагов чаще встречались «полоски» – 41,4% ($\chi^2=26,561$; $p<0,001$), «овалы» – 20,7% ($\chi^2=75,625$; $p<0,001$) и «капли» – 17,2% ($\chi^2=47,207$; $p<0,001$), реже – сложные конфигурации («подкова» и «бабочка»).

Заключение: Уточненная диагностика местных осложнений панкреонекроза, эхоэмиотика и синтопия позволяют прогнозировать эффективность чрескожной санации под ультразвуковым наведением и выбрать оптимальный доступ для оперативного лечения.

Ключевые слова: панкреонекроз, местные осложнения, ультразвуковое исследование

Цитировать: Ценева О.А., Моисеенкова Е.В., Дорошенко Д.А. и др. Особенности ультразвуковой анатомии и эхоэмиотики местных осложнений при остром некротическом панкреатите. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):63–70. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-63-70>

Features of Ultrasonographic Anatomy and Manifestations of Local Complications in Acute Necrotizing Pancreatitis

©Olga A. Tseneva^{1*}, Elena V. Moiseenkova¹, Dmitriy A. Doroshenko^{1,2}, Sergei V. Mikhailusov²,
Viktor D. Anosov^{1,2}, Muhamed A. Hokonov¹, Vadim T. Koroshvili¹

¹ O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

* Olga A. Tseneva, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, ulitsa Veshnyakovskaya 23, Moscow, 111539, Russian Federation, otseneva@list.ru

Received: August 8, 2024. Received in revised form: December 20, 2024. Accepted: January 21, 2025.



Abstract

Relevance: Diagnosing pancreatic necrosis and its complications is challenging despite the widespread use of state-of-the-art high-precision imaging methods in routine practice.

Objective: To determine topographic features of local complications of pancreatic necrosis using ultrasonography and their effect on the disease outcome.

Materials and methods: We examined 92 patients (mean age, 42.8 ± 4.6 years) with moderate and severe pancreatic necrosis. There were 4 types (models) of pancreatic necrosis according to the spread of local complications: central, 25 cases (27.2%); left, 32 (34.8%); right, 16 (17.4%), and mixed, 19 (20.6%). We used ultrasound machines: LOGIQe (GE HealthCare, USA), MyLab 70 (Esaote, Italy), Voluson S10 (GE HealthCare, USA), with convex and linear transducers (5.0 and 7.5 MHz). Analyses were conducted with Microsoft Excel 2017 (Microsoft Corp, USA) using mean values, 95% CI, the χ^2 test, and the P value.

Results: We determined a diagnostic ultrasonographic algorithm, topographic relationship of local complications and abdominal organs, and ways of inflammation and necrosis spread, and compared disease outcomes for different configurations of foci.

Discussion: The most popular landmark was the parapancreatic fiber and omental bursa (93.4%); the least, the paranephrium (28.3%) ($\chi^2=135.674$; $P<.001$). Leakage along Gerota and Toldt fascias showed no differences between the left and right sides ($\chi^2=0.028$; $P=.867$ and $\chi^2=0.001$; $P=.977$). Among the isolated foci, “stripes” (41.4%) ($\chi^2=26.561$; $P<.001$), “ovals” (20.7%) ($\chi^2=75.625$; $P<.001$), and “drops” (17.2%) ($\chi^2=47.207$; $P<.001$) were more common findings than complex configurations (“horseshoes” and “butterflies”).

Conclusions: The refined diagnosis of local complications of pancreatic necrosis, ultrasonographic manifestations, and syntopy enable to predict the effectiveness of ultrasonography-guided percutaneous drainage and choose an optimal surgical approach.

Keywords: pancreatic necrosis, local complications, ultrasonography

Cite this article as: Tseneva OA, Moiseenkova EV, Doroshenko DA, et al. Features of ultrasonographic anatomy and manifestations of local complications in acute necrotizing pancreatitis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):63–70. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-63-70>

Актуальность

Диагностика острого некротического панкреатита (панкреонекроза (ПН)) и его осложнений, несмотря на широкое использование в повседневной лечебной практике современных высокоточных методов исследования, на сегодняшний день все еще представляет сложность [1]. Наряду с традиционным методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастным усилением («золотой стандарт» в диагностическом алгоритме у больных с ПН), в связи со значительным улучшением качества и возможностей сканеров успешно применяется и ультразвуковое исследование (УЗИ). УЗИ позволяет обследовать пациента в любом состоянии, не требует специальной подготовки и перекладывания больного, легко переносится и может быть проведено многократно в динамике, по мере необходимости. Недостатком УЗИ считается малая информативность и сложность визуализации из-за наличия газа и жидкости в просвете полых органов, абдоминальной гипертензии, отека парапанкреатической клетчатки и мезаколон [2, 3]. При УЗИ определяют взаимное расположение органов и систем (синтопия), с учетом их проекции на кожу человека (голопатия), в трехмерной системе координат, необходимой для выполнения лечебных действий, главный принцип – региональный подход. В зависимости от глубины некроза поджелудочной железы (ПЖ), степени деструктивных изменений и распространенности местных осложнений, выделяют 4 типа (модели) течения заболевания: центральный (в пределах контуров ПЖ), левый, правый, смешанный [4].

С конца первой недели заболевания пристальное внимание уделяется развитию местных осложнений в виде острых жидкостных и некротических скоплений в забрюшинных клетчаточных пространствах (ЗКП). Препятствием для распространения воспалительного

процесса являются анатомические структуры, фасции и складки брюшины, которые уплотняются, образуют инфильтрат [5]. Инфицированный ПН диагностируют с 3-й недели заболевания, в основе – гнойное воспаление в ЗКП, с жидкостными и плотными включениями (секвестры). Масштаб поражения тканей ЗКП, пути распространения и скопления ферментативного и гнойного экссудата в значительной степени определяют тяжесть состояния пациента и влияют на исход заболевания [6]. В связи с этим необходима уточненная диагностика местных осложнений при УЗИ для прогноза и оптимизации лечебных мероприятий уже на ранних сроках ПН.

Цель исследования

Определение топографических особенностей местных осложнений панкреонекроза с помощью ультразвукового сканирования и их влияние на исход заболевания.

Материалы и методы

Проанализированы результаты динамического обследования (2 года) 92 больных ПН среднего и тяжелого течения, находившихся на лечении. Все пациенты госпитализированы в раннюю фазу заболевания в течение 24–48 ч от момента заболевания, получали комплексную терапию в условиях хирургических и реанимационных отделений по принятым в клинике стандартам. Средний возраст пациентов составил $42,8 \pm 4,6$ лет (от 32 до 67 лет). Мужчин – 57 (62%), женщин – 35 (38%). В исследовании выделены 4 типа (модели) ПН, в зависимости от распространения местных осложнений: 1-й тип центральный – 25 (27,2%), 2-й тип левый – 32 (34,8%), 3-й тип правый – 16 (17,4%), 4-й тип смешанный – 19 (20,6%). Всем пациентам

при поступлении в стационар и далее в динамике выполняли УЗИ и МСКТ брюшной полости, определены локализация и объем некроза ПЖ и забрюшинной клетчатки, проведено клинико-инструментальное моделирование по 4 типам поражения. УЗИ проводили в режиме реального времени и серой шкалы с использованием цветового и энергетического доплера на сканерах LOGIQ e (GE HealthCare, США), MyLab 70 (Esaote, Италия), Voluson S10 (GE HealthCare, США), с конвексными и линейными датчиками с частотой 5,0 и 7,5 МГц. Пункционно-дренирующие вмешательства (ПДВ) жидкостных скоплений производили с использованием атравматических игл типа Хиба 18G×200 мм и пункционных наборов (зонтичный стилет-катетер) типа Малеко 14СН, 16 СН 24 см. Во всех случаях содержимое полостей исследовали на активность альфа-амилазы и наличие микрофлоры. МСКТ с болюсным усилением выполнялась на аппарате Aguilion Prim (Toshiba, Япония), с толщиной срезов 0,3 мм, с автоматическим инжектором для внутривенного введения контраста (Ультравист 370).

Статистическая обработка проводилась с помощью базы данных Microsoft Excel 2017 (Microsoft Corp., США), средних величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Для сопоставления двух групп по одному или нескольким количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, использовали однофакторный дисперсионный анализ, с представлением медианы и доверительного интервала для каждой группы и точного значения p . Для проверки гипотез о совпадении наблюдаемой и ожидаемой частот значений бинарного признака (анализ сопряженных частот) вычисляли критерий χ^2 , с представлением значения p .

Результаты

В процессе исследования разработан диагностический алгоритм ультразвукового сканирования пациентов с ПН:

1. Оценить качество визуализации, наличие гастростаза, пареза тонкой и ободочной кишки, билиарной гипертензии (значительное количество жидкости в просвете желудка, расширение петель кишечника с наличием газов и жидкости в просвете, растяжение желчного пузыря и протоков, наличие конкрементов).
2. Отметить наличие свободной жидкости в брюшной полости, объем (ширина разобщения листков брюшины), однородность, преимущественную локализацию.
3. Определить размеры ПЖ, наличие зон деструкции (гипоэхогенные участки неправильной формы), предположительно объем и глубину поражения.
4. Произвести типирование некротизированной ткани ПЖ и забрюшинной клетчатки по 1–4-й модели (центральный, левый, правый, смешанный).

5. Установить факт наличия местных осложнений ПН, описать размеры, локализацию согласно топографическим ориентирам в брюшной полости и в забрюшинном пространстве, конфигурацию («полоска», «овал», «капля», «подкова», «бабочка», комбинированная);

6. Обратить внимание на синтопию местных осложнений (соотношение с окружающими органами и сосудами), пути распространения, склонность к отграничению и инфильтрации.

7. Дифференцировать по эхомографическим признакам характер воспалительных изменений (стерильный или инфицированный ПН), соотношение жидкой и плотной части содержимого (острое жидкостное и острое некротическое скопление), наличие секвестров.

8. Определить оптимальный доступ к очагу для хирургического лечения как открытого, так и ПДВ, выбрать траекторию движения атравматической иглы или стилет-катетера по кратчайшему расстоянию до полости, через меньшее количество слоев, минуя полые органы и крупные сосуды.

Воспалительно-некротические изменения в ЗКП при УЗИ характеризовались увеличением расстояния между ПЖ и прилежащими органами, расширением клетчаточных пространств, отеком жировой ткани (гипоэхогенные зоны, инфильтрат), появлением жидкостных скоплений в виде анэхогенных структур, однородных или с эхопозитивными включениями. Увеличение инфильтрата в динамике, слияние гипоэхогенных зон, распространение отека по клетчатке и фасциям свидетельствовало о прогрессировании воспаления. Появление в жидкостных скоплениях крупных фрагментов повышенной эхогенности, различных размеров и формы, указывало на завершение секвестрации. Объем поражения местных тканей в ЗКП рассчитывали по формуле объема усеченного эллипса: $V \text{ см}^3 = A \times B \times C \times 0,52$, где A – длина, B – ширина, C – глубина распространения жидкостных и некротических скоплений, варьировался в исследовании от 56,0 см³ до 730,0 см³, в среднем – $155,0 \pm 48,9 \text{ см}^3$.

В раннюю фазу заболевания на 1-й неделе (Ia – стадия формирования некрозов) и на 2-й неделе (Ib – стадия инфильтрата и резорбции), соответственно Клиническим рекомендациям РФ 2018–2020 (Россия) «Острый панкреатит», полипозиционное УЗИ в режиме реального времени проводили ежедневно с целью динамической визуализации состояния ПЖ и ЗКП, определения локализации местных осложнений и траектории распространения, при этом наилучшие условия для исследования отмечали на 3–5-е сут. от начала заболевания, после купирования динамической непроходимости кишечника. На 3–4-е неделе (II фаза секвестрации), наряду с МСКТ брюшной полости, регулярно проводили УЗИ для определения масштабов некроза, эхоэмоиотики местных осложнений и инфицирования, каждые 2–3-е сут., особенно при нарастании признаков

Таблица 1

Топографические взаимоотношения местных осложнений панкреонекроза и окружающих органов брюшной полости

Table 1

Topographic relationship of local complications of pancreatic necrosis and surrounding abdominal organs

Ориентиры	Центральный n=25	Левый n=32	Правый n=16	Смешанный n=19	Всего n=92
Левая доля печени	25	31	16	14	86 (93,5%)
Двенадцатиперстная кишка	22	–	16	12	50 (54,3%)
Желудок	23	19	9	11	62 (67,4%)
Поджелудочная железа	23	28	16	16	83 (90,2%)
Желчный пузырь	16	–	11	9	36 (39,1%)
Восходящая ободочная кишка	5	–	15	14	34 (37%)
Поперечная ободочная кишка	12	21	16	19	68 (73,9%)
Нисходящая ободочная кишка	2	32	–	19	53 (57,6%)
Селезенка	18	30	–	17	65 (70,7%)
Левая почка	–	25	–	19	44 (47,8%)
Правая почка	–	–	16	19	35 (38%)
Аорта	22	32	16	19	89 (96,7%)
Нижняя полая вена	22	32	16	19	89 (96,7%)
Мезаколон	25	32	16	19	92 (100%)
Подвздошные сосуды	–	18	15	12	45 (48,9%)

интоксикации и органной дисфункции. Во всех случаях для подтверждения бактериального обсеменения жидкостных и некротических скоплений в ЗКП проводили диагностические тонкоигольные пункции под ультразвуковым наведением, с последующим микробиологическим исследованием пунктата.

Синтопия органов брюшной полости, забрюшинного пространства и местных осложнений также значительно различалась у 1–4-й модели (табл. 1).

Конфигурация местных осложнений ПН определялась объемом поражения, локализацией и отграничением деструктивного процесса, инфильтрацией прилежащих органов (рис. 1).

«Овал» – гипозоженное или анэзоженное осумкованное образование, с четкими границами, средний объем – $125,5 \pm 32,4 \text{ см}^3$.

«Полоска» – гипозоженное или анэзоженное образование линейной формы, горизонтальное или вертикальное, различной ширины, в среднем $3,5 \pm 2,2 \text{ см}$, с тенденцией к неограниченному распространению соответственно типу поражения.

«Капля» – гипозоженное или анэзоженное образование неправильной округлой формы, с более широким основанием, с тенденцией к сужению внизу и латерально, средний объем – $250,0 \pm 13,6 \text{ см}^3$.

«Подкова» – двухстороннее образование ЗК с перешейком в мезагастрии, линейной вертикальной формы, без признаков отграничения, различной ширины от 7 до 46 мм, лоцируется с каждой стороны отдельно (ввиду больших размеров невозможно сканировать одномоментно).

«Бабочка» – распространенное гипозоженное образование неправильной звездчатой формы, преимущественно в проекции мезагастрии и гипогастрии,

с поражением парапанкреатической, парааортальной и параколической клетчатки слева и справа, больших объемов ($235,0 \pm 64,9 \text{ см}^3$), неоднородной структуры, также лоцируется фрагментарно.

Наряду с изолированными местными осложнениями ПН, в 34 (37%) наблюдениях определялись комбинированные, соответственно различным типам некротических изменений ПЖ и ЗКП (табл. 2).

Секвестрация при УЗИ в исследовании встречалась в 47 (51,1%) наблюдениях, при инфицированном ПН – в 42 (61,8%), при стерильном значительно реже – 5 (20,8%) ($\chi^2=10,312$; $p=0,001$), независимо от локализации.

Топографические различия местных осложнений также влияли на течение и исход ПН (табл. 3). При этом инфицирование острых жидкостных и некротических скоплений отмечалось в 68 (73,9%) наблюдениях, что потребовало проведения хирургических вмешательств, в том числе и миниинвазивных. Уже в раннюю фазу на 1–2-й неделе заболевания в 74 (80,4%) наблюдениях при наличии «акустического окна» произведено чрескожное дренирование жидкостных скоплений как стерильных, так и инфицированных. Как окончательный метод лечения, ПДВ под контролем УЗИ выполнен у 43 пациентов (46,7%), в остальных случаях пришлось прибегнуть к традиционному оперативному лечению (лапаротомия, оментобурсостомия, люмботомия) – в 49 (53,3%). Летальность в исследовании составила 33 (35,9%), в основном при тяжелом течении ПН, распространенном гнойно-некротическом парапанкреатите, особенно при многократных открытых операциях.



Рисунок 1. Конфигурация местных осложнений панкреонекроза (рисунок + эхограмма): а – «овал», б – «полоска», с – «капля», д – «подкова», е – «бабочка»

Figure 1. Configuration of local complications of pancreatic necrosis (figure + echogram): a, oval; b, stripe; c, drop; d, horseshoe; e, butterfly

Таблица 2

Частота встречаемости различных конфигураций местных осложнений, в зависимости от типа панкреонекроза

Table 2

Occurrence rate of various configurations of local complications, depending on the type of pancreatic necrosis

Конфигурация очага	Центральный n=25	Левый n=32	Правый n=16	Смешанный n=19	Всего n=92
Полоска	9	9	6	–	24 (26,1%)
Овал	7	3	2	–	12 (13%)
Капля	–	8	2	–	10 (10,9%)
Подкова	–	–	–	7	7 (7,6%)
Бабочка	–	–	–	5	5 (5,4%)
Полоска+овал	9	6	2	2	19 (20,7%)
Полоска+капля	–	3	2	3	8 (8,7%)
Овал+капля	–	3	2	2	7 (7,6%)

Таблица 3

Исход заболевания при различных конфигурациях местных осложнений панкреонекроза

Table 3

Disease outcome in various configurations of local complications of pancreatic necrosis

Конфигурация местного осложнения, n= 92	Инфицирование n=68	Летальность n=33	Эффективность чрескожного дренирования n=43
Полоска, n=24	11 (16,2%)	3 (9,1%)	16 (37,2%)
Овал, n=12	7 (10,3%)	3 (9,1%)	8 (18,6%)
Капля, n=10	8 (11,7%)	6 (18,2%)	6 (13,9%)
Подкова, n=7	6 (8,8%)	3 (9,1%)	2 (4,7%)
Бабочка, n=5	5 (7,4%)	3 (9,1%)	1 (2,3%)
Комбинированные, n=34	31 (45,6%)	15 (45,4%)	10 (23,3%)

Обсуждение

Разработка и широкое внедрение в практику диагностического алгоритма ультразвукового сканирования при ПН позволили уже при поступлении и в течение 1-й и 2-й недели стационарного лечения (ранняя фаза Ia и Ib согласно Клиническим рекомендациям РФ 2018–2020) определить тип поражения ПЖ и ЗКП, локализацию и пути распространения воспалительно-некротических изменений, конфигурацию местных осложнений, что явилось необходимым условием для проведения чрескожного дренирования, выбора оптимального хирургического доступа и объема оперативного вмешательства как миниинвазивного, так и традиционного из лапаротомного или люмботомического разреза, с последующей секвестрэктомией.

Чаще всего очаги экссудативно-воспалительного процесса в ЗК соприкасались с левой долей печени ($\chi^2=36,543$; $p<0,001$), с капсулой ПЖ ($\chi^2=115,845$; $p<0,001$) при любом типе ПН ($\chi^2=0,002$; $p=0,966$), с стенками поперечной ободочной кишки ($\chi^2=40,196$; $p<0,001$). Соответственно, при левом и правом типах жидкостные и некротические скопления чаще прилежали к стенкам восходящей и нисходящей ободочной кишки, при этом слева достоверно чаще

($\chi^2=7,064$; $p=0,008$). При левом и смешанном типах местные осложнения встречались в проекции контуров селезенки и левой почки, соответственно, чаще других типов ($\chi^2=10,975$; $p<0,001$ и $\chi^2=16,745$; $p<0,001$). При массивном поражении в воспалительно-инфильтративный процесс вовлечены практически все органы брюшной полости верхнего этажа и гипогастрия, парааортальная клетчатка и брыжейка ободочной кишки.

Среди изолированных очагов чаще встречались «полоски» ($\chi^2=26,561$; $p<0,001$), «овал» ($\chi^2=75,625$; $p<0,001$) и «капля» ($\chi^2=47,207$; $p<0,001$), чем сложные конфигурации. При комбинированных осложнениях – «полоска»+«овал», хотя достоверных различий не получено ($\chi^2=0,529$; $p=0,467$). При центральном типе ПН преобладали «полоски» и их сочетание ($\chi^2=20,560$; $p=0,002$), при смешанном – сложные конфигурации («подкова» и «бабочка») ($\chi^2=34,238$; $p<0,001$). Для левого и правого типа характерны «полоски» значительной протяженности и их сочетания без достоверных различий ($\chi^2=0,011$; $p=0,918$), а также «капли» ($\chi^2=0,011$; $p=0,918$).

Наибольшая частота гнойных осложнений в исследовании отмечалась при смешанном типе ($\chi^2=7,060$;

$p=0,008$), не зависела от конфигурации скоплений ($\chi^2=1,711$; $p=0,191$). Самая низкая эффективность ПДВ под ультразвуковым наведением, как окончательном методе хирургического лечения, наблюдалась при смешанном ($\chi^2=12,846$; $p<0,001$) и правом типе ($\chi^2=7,803$; $p=0,005$), при сложных конфигурациях «бабочка» ($\chi^2=4,720$; $p=0,030$) и «подкова» ($\chi^2=6,033$; $p=0,014$), при сочетании различных скоплений ($\chi^2=6,461$; $p=0,011$), что объясняется анатомическими особенностями, отсутствием «акустического окна» для установки дренажа, невозможностью полноценно санировать крупные участки секвестрации. Все это потребовало проведения лапаротомии, оментобурсостомии и люмботомии, особенно при смешанном типе ПН и сложных конфигурациях типа «бабочки». Хирургический доступ выбирали согласно топографии и особенностям экзосемиотики местных осложнений, с учетом типирования по модели 1–4.

Отмечалось, что летальность была выше при смешанном ($\chi^2=4,850$; $p=0,028$), правом типе ($\chi^2=4,203$; $p=0,040$), и при сложных конфигурациях очагов в виде «бабочки» ($\chi^2=4,800$; $p=0,028$), «капли» ($\chi^2=5,924$; $p=0,015$), а также при комбинированных местных осложнениях ($\chi^2=5,177$; $p=0,023$), что связано с распространенным поражением ЗКП, развитием сепсиса и полиорганной недостаточности, необходимостью многократного проведения открытых оперативных вмешательств, достаточно травматичных.

Заключение

Определение особенностей топографической анатомии при ПН, своевременная диагностика местных осложнений на ранних сроках (фаза Ia и Ib) и в динамике (II фаза секвестрации), точное описание экзосемиотики и синтопии острых жидкостных и некротических скоплений в ЗКП позволяют прогнозировать эффективность чрескожной санации под ультразвуковым наведением и выбирать оптимальный доступ для оперативного лечения, в том числе при традиционных открытых операциях (оментобурсостомия, люмботомия).

Тяжесть состояния пациента и окончательный исход заболевания обусловлены распространенностью воспалительно-экссудативного процесса и объемом гнойно-некротического парапанкреатита, что соотносится с типом поражения ПЖ и ЗКП, различной конфигурацией и особенностями экзосемиотики местных осложнений ПН.

Учитывая доступность и высокую диагностическую чувствительность ультразвукового сканирования, наряду с МСКТ брюшной полости с контрастным усилением, метод УЗИ можно считать достаточно информативным при осложненном течении острого некротического панкреатита.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: все авторы
Сбор, анализ и интерпретация данных: О.А. Ценева, Е.В. Моисеенкова, В.Д. Аносов, Д.А. Дорошенко, М.А. Хоконов, В.Т. Корошвили
Статистический анализ: все авторы

Author contributions

Concept and design: All authors
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Tseneva, Moiseenkova, Anosov, Doroshenko, Hokonov, Koroshvili
Statistical analysis: All authors

Литература/References

1. James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):330–335. PMID: 29957661. PMCID: PMC6245573. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000456>
2. Jiang X, Zheng YW, Bao S, et al. Drug discovery and formulation development for acute pancreatitis. *Drug Deliv*. 2020;27(1):1562–1580. PMID: 33118404. PMCID: PMC7598990. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1840665>
3. Дюжева Т.Г., Шефер А.В., Джус Е.В., Токарев М.В., Степанченко А.П., Гальперин Э.И. Диагностика повреждения протока поджелудочной железы при остром панкреатите. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021;26(2):15–24.
Dyuzheva TG, Shefer AV, Dzhus EV, Tokarev MV, Stepanchenko AP, Galperin EI. Diagnosis of pancreatic duct disruption in acute pancreatitis. *Annals of HPB Surgery*. 2021;26(2):15–24. (In Russ.).
4. Дунаевская С.С., Антюфриева Д.А. Развитие парапанкреатита в зависимости от конфигурации повреждения поджелудочной железы при остром некротизирующем панкреатите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;151(3):71–77.
Dunaevskaya SS, Antufrieva DA. Development of parapancratis depending on the configuration of injury of the pancreas at acute necrotizing pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;151(3):71–77. (In Russ.).
5. Куликов Д.В., Корольков А.Ю. Роль ферментативного парапанкреатита в течении ранней фазы острого деструктивного панкреатита. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2020;27(3):29–33. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-3-29-33>
Kulikov DV, Korolkov AY. Influence of enzymatic parapancratis on the early phase of acute destructive pancreatitis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):29–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-3-29-33>
6. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):67–75. e1. PMID: 31479658. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>

Сведения об авторах

Ценева Ольга Александровна, врач ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0004-9486-4375>

Моисеенкова Елена Валерьевна, к. м. н., врач ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0000-2820-2606>

Дорошенко Дмитрий Александрович, к. м. н., заведующий отделением лучевой диагностики, Городская клиническая

больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы; доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8045-1423>

Михайлуков Сергей Владимирович, д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии, Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0003-2809-5910>

Аносов Виктор Давидович, к. м. н., заместитель главного врача по хирургии, Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы; ассистент кафедры госпитальной хирургии, Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8486-7159>

Хоконов Мухамед Амирханович, д. м. н., заведующий хирургическим отделением, Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2455-3588>

Корошвили Вадим Теймуразович, к. м. н., врач-хирург, Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1613-1203>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Olga A. Tseneva, Ultrasonographer, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0004-9486-4375>

Elena V. Moiseenkova, Cand. Sci. (Med.), Ultrasonographer, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0000-2820-2606>

Dmitriy A. Doroshenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Unit of Diagnostic Radiology and Radiation Therapy, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Healthcare Department; Associate Professor at the Diagnostic Ultrasound Department, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8045-1423>

Sergei V. Mikhailusov, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Hospital Surgery Department, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0003-2809-5910>

Viktor D. Anosov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Healthcare Department; Assistant Professor at the Hospital Surgery Department, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8486-7159>

Muhamed A. Hokonov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgery Unit, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2455-3588>

Vadim T. Koroshvili, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1613-1203>

Conflict of interest: none declared.



Модуляция хирургического стресс-ответа в раннем послеоперационном периоде радикальной нефрэктомии как основа нефропротективной стратегии

©И.С. Шорманов¹, М.В. Косенко¹, Д.Н. Щедров^{1,2}, Х.А. Соколова¹, С.А. Жигалов¹,
А.С. Соловьев¹, М.И. Азизов^{3*}

¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

² Областная детская клиническая больница, Ярославль, Россия

³ Клиническая больница № 9, Ярославль, Россия

* М.И. Азизов, Клиническая больница № 9, 150042, Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 31, azizov.m.i@gmail.com

Поступила в редакцию 30 октября 2024 г. Исправлена 15 ноября 2024 г. Принята к печати 16 декабря 2024 г.

Резюме

Актуальность: Важнейшей проблемой медицины на сегодняшний день является профилактика развития и прогрессирования хронической болезни почек у лиц, перенесших радикальную нефрэктомию. Оперативное удаление одной почки инициирует в единственной оставшейся почке начало адаптационной функциональной и морфологической перестройки. Состояние единственной почки, оставшейся после нефрэктомии в динамике сегодня достаточно подробно описано. При этом системные метаболические нарушения, инициированные операционным стрессом, на фоне которых и происходит ремоделирование почечной паренхимы и функциональная перестройка органа, остаются «в тени». Между тем, изучение только локальных процессов восстановления, адаптации и компенсации в оставшейся почки, без учета эндокринно-метаболического ответа организма в целом, не отвечает запросам современного здравоохранения. Только адекватная фармакологическая модуляция изначально стереотипных изменений функции эндокринной и нервной систем организма в ответ на оперативное вмешательство может создать оптимальные условия для анатомо-функциональной адаптации на локальном уровне и одновременно способствовать предупреждению возникновения заболеваний почки в последующем.

Цель работы: Обосновать алгоритм ведения пациентов в раннем послеоперационном периоде радикальной нефрэктомии, позволяющий снизить риски нарушений функционального состояния единственной оставшейся почки.

Материалы и методы: Обследованы две группы пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию, одна из которых в течение 2-х недель после операции дополнительно получала синтетический адаптоген – препарат селанк.

Результаты: Пациенты, дополнительно получающие селанк, имели достоверно лучшие результаты в отношении динамики восстановления, инициированных операций: нарушений обмена биогенных аминов, психо-эмоциональных расстройств, вегетативно-сосудистых нарушений и показателей скорости клубочковой фильтрации.

Заключение: Сама по себе операция обладает мощным стрессогенным эффектом, приводя к нарушению адаптационных механизмов как на системном, так и на органном уровнях. Совокупность этих патологических процессов в конечном итоге приводит к перегрузке компенсаторных возможностей оставшейся почки, которая нуждается в фармакологической поддержке уже с первых суток послеоперационного периода. Учитывая механизм нарушений адаптационной реактивности организма, в основе которого лежат расстройства нейроэндокринной регуляции, рациональным способом решения этой задачи может стать использование препаратов, относящихся к группе синтетических адаптогенов на основе регуляторных пептидов.

Ключевые слова: нефрэктомия, адаптационная реактивность, дезадаптационный стресс, единственная почка, адаптогены, фармакотерапия

Цитировать: Шорманов И.С., Косенко М.В., Щедров Д.Н. и др. Модуляция хирургического стресс-ответа в раннем послеоперационном периоде радикальной нефрэктомии как основа нефропротективной стратегии. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):71–78. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-71-78>

Modulation of the Surgical Stress Response in the Early Postoperative Period After Radical Nephrectomy as the Core of the Nephroprotective Strategy

©Igor S. Shormanov¹, Maxim V. Kosenko¹, Dmitry N. Shchedrov^{1,2}, Christina A. Sokolova¹,
Sergei A. Zhigalov¹, Andrey S. Soloviev¹, Magomed I. Azizov^{3*}

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

³ Clinical Hospital No. 9, Yaroslavl, Russian Federation

* Magomed I. Azizov, Clinical Hospital No. 9, Tutaevskoe shosse 31, Yaroslavl, 150042, Russian Federation, azizov.m.i@gmail.com

Received: October 30, 2024. Received in revised form: November 15, 2024. Accepted: December 16, 2024.

Abstract

Background: One of the most important problems in medicine today is prevention of chronic kidney disease development and progression in patients who underwent radical nephrectomy. Surgical removal of one kidney initiates adaptive functional and morphological restructuring in the other one. Changes in the condition of the remaining kidney have been sufficiently detailed, whereas systemic metabolic disorders induced by surgical stress, which occur during remodeling of the kidney parenchyma and functional restructuring of the kidney, remain overlooked. Both local processes of recovery, adaptation, and compensation in the remaining kidney and the endocrine and metabolic response as a whole should be examined. Only adequate pharmacological modulation of the endocrine-metabolic stress response to surgery will contribute to providing optimal conditions for proper anatomical and functional adaptation of the remaining kidney and preventing kidney diseases.

Objective: To justify an algorithm for patient management in the early postoperative period after radical nephrectomy that minimizes risks of dysfunction of the remaining kidney.

Materials and methods: We examined 2 groups of patients who underwent radical nephrectomy, one of which additionally received a synthetic adaptogen, Selank, for 2 weeks after the surgery.

Results: The patients additionally receiving Selank had significantly better results in terms of the dynamics of recovery initiated by surgery: disorders of biogenic amine metabolism, psycho-emotional disorders, vegetative-vascular disorders, and glomerular filtration rates.

Conclusions: The surgery is a strong stressor that disrupts adaptive mechanisms both at systemic and organ levels. The combination of these pathological processes ultimately results in an overload of the compensatory capabilities of the remaining kidney, which requires pharmacological support from day 1 after surgery. Given the mechanism of disrupted adaptive reactivity due to neuro-endocrine regulation disorders, synthetic adaptogens based on regulatory peptides may be the best solution.

Keywords: nephrectomy, adaptive reactivity, disadaptation stress, solitary kidney, adaptogens, pharmacotherapy

Cite this article as: Shormanov IS, Kosenko MV, Shchedrov DN, et al. Modulation of the surgical stress response in the early postoperative period after radical nephrectomy as the core of the nephroprotective strategy. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):71–78. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-71-78>

Введение

Важнейшей проблемой современного здравоохранения является профилактика развития и прогрессирования хронической болезни почек у лиц, перенесших радикальную нефрэктомия [1]. Оперативное удаление одной почки инициирует в единственной оставшейся почке начало адаптационной функциональной и морфологической перестройки за счет повышения нагрузки на оставшиеся нефроны [2]. При этом совокупность органных (ренальных) и системных факторов определяют динамику истощения почечного резерва с развитием нефросклероза и декомпенсации ее функции [3]. В связи с этим, главной задачей клинициста является воздействие на адаптационные и патологические процессы разных уровней организации, способствующие прогрессированию почечной дисфункции [4].

Состояние единственной почки у взрослых сегодня достаточно подробно изучено благодаря многочисленным исследованиям. Их началом послужила первая удачно выполненная нефрэктомия в 1869 г. [5]. С этого времени изучению подвергались клинические и экспериментальные материалы, что позволило дать оценку патологическим изменениям, которые претерпевает один из оставшихся парных органов. Причем начальным этапом попыток разобраться в причинах формирования патологии единственной почки было изучение органных (почечных) механизмов заболевания, основанных в основном на данных патоморфологии [6]. В последующем у исследователей появилась возможность воссоздать целостную картину патофизиологических процессов, происходящих на уровне организма, отражающих адаптационную реактивность и ее нарушения, возникающие под влиянием внезапной утраты одного из парных органов [7].

Кроме большой теоретической значимости, полученные результаты имели огромное значение и с утилитарной точки зрения, поскольку их использование давало практическую возможность осмысленно корригировать обменные нарушения в организме лиц, перенесших радикальную нефрэктомия [8]. Однако и сама операция при этом, как фактор, индуцирующий развитие в организме дистресс-синдрома, «уходила на второй план». А именно, оперативное пособие и периоперационный период инициируют в организме ряд взаимосвязанных нейроэндокринных, метаболических, иммунологических и гематологических реакций, в условиях которых и происходит компенсаторно-приспособительная трансформация оставшейся почки [9].

С практической точки зрения, изучение только локальных процессов восстановления, адаптации и компенсации в оставшейся почки, без учета аллостатической реакции и процессов адаптации организма в целом, не является объективным отражением всей полноты происходящих адаптационных процессов на системном уровне и не отвечает запросам современного здравоохранения [10]. Последнее утверждение верно потому, что на сегодняшний день общепризнанным является тот факт, что, так называемые, «заболевания единственной почки» берут свое начало от момента выполнения органоуносящей операции, то есть, по сути, их возникновение детерминировано особенностями раннего послеоперационного периода и тем, насколько развернутой в этот период является клиника дезадаптационного стресса и, насколько скомпрометированы эндокринная и нервная системы [11]. Следовательно, адекватная фармакологическая модуляция стресс-реализующих систем организма

и активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем будет способствовать созданию оптимальных условий для гибкой анатомо-функциональной адаптации оставшегося органа и одновременно станет гарантом предотвращения возникновения заболеваний оставшейся почки в перспективе [12]. Максимально, что происходит в рутинной практике, это назначение лекарственных средств с местным нефропротективным действием. Причем назначаются эти препараты не с первого дня оперативного лечения, а, как правило, уже на этапе амбулаторного ведения пациента. Учитывая же патофизиологию повреждения единственной оставшейся почки уже в раннем послеоперационном периоде нефрэктомии, необходимо использование не только препаратов, обладающих только прямой протективной активностью в отношении почечного статуса, но и средств, характеризующихся стресс-лимитирующими свойствами – модулирующими деятельность центральной нервной системы, причем с первых суток послеоперационного периода [13]. В связи с этим, особый интерес представляют препараты из группы адаптогенов, которые достаточно широко используются в рамках различных медицинских специальностей как препараты для коррекции стресса [14]. Сегодня традиционные растительные адаптогены вытесняются синтетическими препаратами, среди которых наибольший интерес представляют лекарственные средства, созданные на основе биорегуляторных пептидов [15, 16]. Их использование у пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию, в литературе не описано, что и послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель работы

Разработать алгоритм профилактики нарушений функционального состояния единственной оставшейся почки путем оптимизации тактики ведения пациентов в раннем послеоперационном периоде радикальной нефрэктомии.

Материалы и методы

Изучены данные, полученные при обследовании и лечении пациентов урологических и онкоурологического отделений медицинских организаций Ярославской области, госпитализированных по поводу почечно-клеточного рака в стадиях T2-T3N0M0, которым выполнена радикальная нефрэктомию. Количество пациентов – 110 человек. 85 больных (средний возраст – $46 \pm 3,9$ лет) из них наблюдались в течение 14 первых сут. послеоперационного периода (исследуемая группа), и 25 человек (средний возраст – $43 \pm 4,7$ лет) ранее перенесли операцию в сроки от 6 до 12 мес. (контрольная группа).

Гендерное распределение: в исследуемой группе ($n=85$) – 57 (65,5%) мужчин и 28 (34,5%) женщин, контрольная ($n=25$) – 17 (62,4%) мужчин и 8 (37,6%) женщин. Все больные исследуемой группы перед оперативным лечением и на 1-е, 7-е и 14-е сут. после операции были обследованы по одинаковой схеме.

В плазме крови определяли уровни адреналина, гистамина, серотонина. Информация о содержании в крови биогенных аминов, полученная в ходе исследования, позволяла судить о выраженности стресс-реакций. Концентрацию гистамина и серотонина в плазме крови определяли суммарно с использованием способов, основанных на измерении свечения продуктов конденсации гистамина с ортофталевым альдегидом и серотонина с нингидрином (метод Л.Я. Прошиной). Ориентировались на интенсивность флуоресценции стандартных проб. Уровень адреналина в сыворотке крови определяли с помощью флуориметрического метода В.О. Осинской [17]. С целью получения количественных показателей использовали калибровочные графики. Концентрация биогенных аминов в крови выражалась в мкг/мл. При этом показатели исследуемой группы сравнивали с контролем.

В течение 14 дней после нефрэктомии проведены общеклинический осмотр и сбор жалоб у всех пациентов. Отдельно оценивали психо-эмоциональный статус, для выявления нарушений которого использовали анкетирование по шкале тревоги Цунга [18]. Данный опросник содержит 20 вопросов, касающихся наличия и частоты того или иного проявления тревоги, на которые пациенты дают один из четырех вариантов ответов. На их основании рассчитывался суммарный балл тревоги (СБТ), максимальное значение которого – 80 баллов. Далее рассчитывают индекс тревоги (ИТ) с помощью деления конкретного показателя СБТ к его максимально возможному значению. Центральную гемодинамику оценивали с помощью подсчета частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), измерения систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД, мм рт. ст.). Используя эти значения, получили вегетативный индекс Кердо (ВИК), позволяющий выявить сердечно-сосудистые расстройства, обусловленные дисбалансом вегетативной нервной системы. ВИК вычисляли по формуле: $\text{ВИК} = (1 - \text{ДАД}/\text{ЧСС}) \times 100$. В норме значения ВИК располагаются в области нулевых отметок. На фоне стресса ВИК возрастает пропорционально его выраженности [19]. Функциональное состояние оставшейся почки оценивали по уровню эндогенного креатинина в плазме крови. Количественное определение креатинина проводилось с помощью метода, основанного на реакции Яффе [20]. Уровень эндогенного креатинина использовали для расчета скорости клубочковой

фильтрации (СКФ) по формуле CKD – EPI (2009, модификация 2011) [21].

Состояние пациентов исследуемой группы в послеоперационном периоде изучали по-разному. Случайным образом, они были разделены на 2 подгруппы, численностью 42 и 43 человека в каждой. Пациенты подгруппы 1 (n=42) после операции с первого дня получали стандартное лечение, а пациентам 2-й подгруппы (n=43) дополнительно с первых суток назначали препарат селанк. Селанк – синтетический адаптоген из группы регуляторных пептидов. Его применяли интраназально по схеме: 2 капли (0,1 мл) в каждую ноздрю 3 раза в сут. в течение 2-х недель. Доза на один прием, таким образом, составляла 150 мкг. Суточная доза составила 900 мкг. Результаты лечения пациентов в подгруппах сравнивали между собой, а, кроме того, с показателями контроля.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием описательной и сравнительной статистики.

Результаты

Уже перед операцией в обеих подгруппах отмечалось повышение уровня адреналина в крови по сравнению с контролем ($p<0,05$).

Введение препарата селанк в первые сутки послеоперационного периода не привело к разнице в содержании адреналина у пациентов 1-й и 2-й подгрупп ($p<0,1$). Последующий прием препарата в течение 7 сут. привел к уменьшению уровня адреналина во 2-й подгруппе по отношению к 1-й на 39%, а к концу 2-й недели этот показатель у больных подгруппы 2 достоверно не отличался от группы контроля

($p<0,05$) и был достоверно меньше, чем у больных, получавших стандартное лечение ($p<0,05$).

Исследование содержания гистамина до операции показало его достоверно более высокий уровень в обеих исследуемых подгруппах, по сравнению с контролем ($p<0,05$). Данные значения фиксировались приблизительно на одной и той же отметке и в течение 7 сут. после операции ($p<0,1$). К концу 2-й недели после операции цифры гистамина в плазме крови пациентов 2-й подгруппы уменьшились на 26% по сравнению с больными 1-й подгруппы, однако они существенно отличались от контроля и превышали на 42% ($p<0,05$). При этом у пациентов 1-й подгруппы уровень гистамина к 14 дню послеоперационного периода был выше значений контрольной группы на 89% ($p<0,05$).

Уровень серотонина в крови пациентов обеих исследуемых подгрупп до операции не различался между подгруппами и одновременно был ниже показателя контрольной группы ($p<0,1$). К 14-м сут. после операции этот показатель также достоверно не различался между подгруппами, однако во 2-й подгруппе его значения в большей степени, хотя и недостоверно, приближались к показателям контроля.

Введение селанка с первых дней после нефрэктомии приводило к достоверному снижению уровня нарушений в психо-эмоциональной сфере (табл. 1), при этом противотревожное действие клинически реализуется после 7-х сут. ежедневного применения препарата ($p<0,05$).

Кроме того, при курсовом введении препарата селанк обнаруживается его позитивное влияние на динамику восстановления вегетативной реактивности организма (табл. 2.).

Таблица 1

Влияние препарата селанк на показатели тревоги пациентов, перенесших нефрэктомию, а также ожидающих операцию (n=110)

Table 1

Effect of Selank on anxiety values in patients who underwent nephrectomy and those awaiting surgery (n=110)

Изучаемые показатели	Группы	До операции	Нефрэктомия/1-е сут.	Нефрэктомия/7-е сут.	Нефрэктомия/14-е сут.
СБТ (баллы)	Контроль	34,1±2,1*	34,1±2,1*	34,1±2,1*	34,1±2,1*
	Подгруппа 1	69,8±3,6*	62,7±1,4*	54,8±1,4*/**	50,6±2,7*/**
	Подгруппа 2	66,7±4,4*	61,4±2,1*	47,7±3,5*/**	38,9±2,5*/**
ИТ (у.е.)	Контроль	0,39±0,8*	0,39±0,8*	0,39±0,8*	0,39±0,8*
	Подгруппа 1	0,63±0,3*	0,73±0,5*	0,69±0,2*/**	0,53±0,4*
	Подгруппа 2	0,67±1,2*	0,79±0,2*	0,54±0,5*/**	0,44±0,5*/**

Прим.: *достоверная разница между группой контроля и пациентами обеих подгрупп до и после операции ($p<0,05$); **достоверная разница при сравнении на 7-е и 14-е сут. послеоперационного периода показателей 1-й и 2-й подгрупп ($p<0,05$)

Note: *, significant difference between the control group and both subgroups before and after surgery ($P<.05$); **, significant difference between the values of subgroups 1 and 2 on days 7 and 14 after surgery ($P<.05$)

Таблица 2

Влияние препарата селанк на вегетативно-сосудистую реактивность пациентов (ВИК), перенесших нефрэктомия, а также ожидающих операцию (n=110)

Table 2

Effect of Selank on vegetative-vascular reactivity in patients who underwent nephrectomy and those awaiting surgery (n=110)

Категория пациентов	До операции	Нефрэктомия /1-е сут.	Нефрэктомия/7-е сут.	Нефрэктомия/14-е сут.
Контрольная группа	3,4±0,4*	3,4±0,4*	3,4±0,4*	3,4±0,4*
Подгруппа 1	5,0±0,4*	11,2±0,4*	9,3±0,5**	6,7±0,8**
Подгруппа 2	4,7±0,5*	13,2±0,4*	7,9±0,5**	4,1±0,2**

Прим.: *разница достоверна между пациентами группы контроля и пациентами обеих исследуемых подгрупп ($p<0,05$); **разница достоверна при сравнении пациентов 1-й и 2-й исследуемых подгрупп ($p<0,05$)

Note: *, significant difference between the control group and both subgroups ($P<.05$); **, significant difference between subgroups 1 and 2 ($P<.05$)

Таким образом, динамика показателей деятельности вегетативной и сердечно-сосудистой систем повторялась при изменении значений, характеризующих тревожность у пациентов обеих исследуемых подгрупп как при сравнении их между собой, так и с лицами контрольной группы. В обеих подгруппах положительная динамика в отношении вегетативно-сосудистого статуса появлялась уже к 7 сут. после операции, а достоверное его улучшение происходило к концу 2-й недели ($p<0,05$). Восстановление вегетативных показателей достоверно более полноценным было у пациентов 2-й подгруппы, хотя и к окончанию срока наблюдения ни в одной из подгрупп вегетативно-васкулярные расстройства не были полностью устранены ($p<0,05$).

Исследование остаточного азота крови показало повышение креатинина в обеих подгруппах с первых суток радикальной нефрэктомии ($p<0,05$). На 7-е сут. этот показатель приобрел тенденцию к снижению, а к концу 2-й недели достоверных различий в содержании креатинина в обеих подгруппах в противовес к группе контроля не было выявлено ($p<0,1$).

Одновременно была проанализирована фильтрационная функция оставшейся почки. Оценку проводили на основе расчета СКФ. При этом в течение первой недели послеоперационного периода скорость фильтрации в клубочках оставшейся почки в обеих подгруппах была достоверно ниже, чем у пациентов контрольной группы ($p<0,05$). Однако с 7-х сут. после операции показатели СКФ в обеих подгруппах стали различаться. У больных 1-й подгруппы на 7-е сут. после операции клубочковая фильтрация снизилась по отношению к 1-м сут., а к концу 2-й недели наблюдения вновь выросла, достигнув показателя, на 13% превышающего значения 1-х сут., однако не достигнув значений в контроле ($p<0,05$).

У больных 2-й подгруппы этот же показатель на 7-е сут. достоверно увеличился на 14% по отношению к 1-м сут., а к концу 2-й недели увеличился еще на 13% ($p<0,05$). Таким образом, к окончанию

2-й недели после операции СКФ достоверно увеличилась на 27%, достигнув уровня показателя контрольной группы ($p<0,1$).

На основании полученных данных сделан вывод о том, что включение с 1-х сут. послеоперационного периода в лечение пациентов, перенесших радикальную нефрэктомия, синтетического адаптогена селанк способствует восстановлению адаптационной реактивности организма, что позитивно отражается на фильтрационной способности оставшейся почки (табл. 3).

Таблица 3

Клинико-лабораторные эффекты использования препарата селанк у пациентов, перенесших радикальную нефрэктомия (n=85)

Table 3

Clinical and laboratory effects of Selank in patients who underwent radical nephrectomy (n=85)

Значения к 14-м сут. после операции	1-я подгруппа	2-я подгруппа
Серотонин плазмы крови (мкг/л)	-2%	+5%
Гистамин плазмы крови (мкг/л)	+7% *	-21% *
Адреналин плазмы крови (мкг/л)	-24% *	-42% *
ВИК (у.е.)	+33% *	-14% *
СБТ	-26% *	-38% *
ИТ (у.е.)	-33%	-40%
Креатинин плазмы крови (мкмоль/л)	-12%	-17%
СКФ (мл/мин)	+9% *	+22% *

Прим.: Динамика значений исследуемых параметров (%) на 14-е сут. после нефрэктомии по отношению к их значениям на 1-е сут. после операции; *различия между подгруппами достоверны ($p<0,05$)

Note: Changes in the values (%) on day 14 after nephrectomy in relation to the corresponding values on day 1 after surgery; *, significant differences between the subgroups ($P<.05$)

Использование препарата селанк в течение 2-х недель лечения пациентов, перенесших оперативное лечение почечно-клеточного рака в объеме радикальной нефрэктомии, достоверно привело к снижению уровня стрессорных катехоламинов, повышению уровня биогенных аминов с антистрессорным эффектом, последующему уменьшению тревожно-депрессивных расстройств и улучшению вегетативно-васкулярной реактивности, результатом чего стал ощутимый нефропротективный эффект (табл. 3).

Заключение

Полученные в ходе работы данные, позволили раскрыть механизмы негативного влияния радикальной нефрэктомии на функциональное состояние оставшейся почки. Сама по себе операция обладает мощным стрессогенным эффектом и провоцирует нарушения адаптационных механизмов как на системном, так и на органном (почечном) уровнях. В основе же данных расстройств лежат нарушения их гормональной и нервной регуляции, причем вышеупомянутые нарушения разных уровней организации, скорее всего, способны усиливать друг друга, замыкая некий порочный круг. Совокупность этих патологических процессов в конечном итоге приводит к перегрузке компенсаторных возможностей оставшейся почки, которая нуждается в фармакологической поддержке, начиная уже с первых суток послеоперационного периода. Учитывая раскрытый механизм почечного повреждения, в основе данной терапии должно лежать использование как средств с прямой нефропротективной активностью, так и препаратов, модулирующих функцию центральной нервной системы.

Рациональным способом решения этой задачи может стать использование препаратов, относящихся к группе адаптогенов, а, точнее, синтетических адаптогенов на основе регуляторных пептидов – средств с доказанным механизмом действия и с предсказуемым эффектом. На наш взгляд, в этом отношении с успехом может быть использован препарат селанк. Результаты данного исследования показали его положительные эффекты в отношении обмена биогенных аминов, системной гемодинамики, психоэмоционального статуса и скорости клубочковой фильтрации. Использование данного подхода к ведению пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию, создаст необходимые условия как для улучшения ближайших результатов операции, так и для профилактики развития и прогрессирования хронической болезни почек в последующем.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: И.С. Шорманов

Написание текста: М.В. Косенко, А.С. Соловьев

Анализ релевантных научных публикаций по теме: Д.Н. Щедров

Сбор и обработка материала: С.А. Жигалов, Х.А. Соколова

Курация пациентов: А.С. Соловьев

Редактирование текста: Х.А. Соколова, М.И. Азизов, И.С. Шорманов

Статистическая обработка материала: М.И. Азизов

Author contributions

Concept and design: Shormanov

Manuscript drafting: Kosenko, Soloviev

Literature analysis: Shchedrov

Collection and processing of material: Zhigalov, Sokolova

Patient supervision: Soloviev

Manuscript revising: Sokolova, Azizov, Shormanov

Statistical analysis: Azizov

Литература/References

1. Can O, Sabuncu K, Erkoç M, et al. Chronic kidney disease following nephrectomy for renal tumours: retrospective analysis risk factors. *African Journal of Urology*. 2023;29:42. <https://doi.org/10.1186/s12301-023-00373-3>
2. Фролова В.Е., Максимов А.Ю., Демидова А.А., Агаркова Е.И. Прогнозирование хронической почечной недостаточности после нефрэктомии у больных раком почки. *Современные проблемы науки и образования*. 2011;(6).
Frolova VE, Maximov AY, Demidova AA, Agarkova EI. Prediction of chronic renal failure after nephrectomy in patients with kidney cancer. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2011;(6). (In Russ.).
3. Коган М.И., Гусев А.А., Евсеев С.В. Оценка почечной функции у больных с почечно-клеточным раком до и после радикальной нефрэктомии. *Онкоурология*. 2011;(4):16–20.
Kogan MI, Gusev AA, Evseyev SV. Evaluation of renal function in patients with renal cell carcinoma before and after radical nephrectomy. *Cancer Urology*. 2011;(4):16–20. (In Russ.).
4. Андреев С.С., Титяев И.И., Неймарк Б.А., Василенко А.А. Ранние признаки нарушения функции единственной почки после нефрэктомии по поводу рака почки. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(4):13–18.
Andreev SS, Tityaev II, Neymark BA, Vasilenko AA. Early signs of single kidney dysfunction after nephrectomy for kidney cancer. *Ural Medical Journal*. 2022;21(4):13–18. (In Russ.).
5. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Мартов А.Г. Заболевания единственной почки: научная история и эволюция проблемы. *Урология*. 2013;(6):103–110. PMID: 24649775.
Tiuzikov IA, Grekov EA, Martov AG. Diseases of solitary kidney: the history and evolution of scientific issues. *Urologiia*. 2013;(6):103–110. (In Russ.). PMID: 24649775.
6. Герценберг Г.И. Ближайшие и отдаленные результаты нефрэктомии. *Вестник хирургии*. 1936;(48):33.
Gerzenberg GI. Immediate and long-term nephrectomy outcomes. *Vestnik khirurgii*. 1936;(48):33. (In Russ.).
7. Иванов А.П., Тюзиков И.А. Нефрэктомия в современных условиях: причины и дальнейшая судьба больных с единственной почкой. *Фундаментальные исследования*. 2011;(7):64–66.
Ivanov AP, Tyuzikov IA. Nephrectomy in modern conditions: the reasons and further destiny of the patients with a solitary kidney. *The Fundamental Researches*. 2011;(7):64–66. (In Russ.).
8. Янбарисова Э.В., Гильмутдинов А.Р. Восстановительная терапия больных после нефрэктомии. *Успехи современного естествознания*. 2014;(6):76–78.
Yanbarisova EV, Gilmudtinov AR. Recovery therapy for patients after nephrectomy. *Advances in Current Natural Sciences*. 2014;(6):76–78. (In Russ.).
9. Волкова М.И., Скворцов И.Я., Климов А.В. и др. Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные

результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки. *Онкоурология*. 2014;(3):22–30.

Volkova MI, Skvortsov IYa, Klimov AV, et al. Impact of surgical volume on functional results and cardiospecific survival rates in patients with clinically localized renal cancer. *Cancer Urology*. 2014;(3):22–30. (In Russ.).

10. Иващенко В.В., Чернышев И.В., Иващенко А.В., Калабеков А.А., Гребенкин М.В. Саногенез и адаптационная медицина в урологии. *Хирургическая практика*. 2017;(1):29–32.

Ivashchenko VV, Chernyshev IV, Ivashchenko AV, Kalabekov AA, Grebenkin MV. Sanogenesis, adaptation, and medicine in urology. *Surgical Practice*. 2017;(1):29–32. (In Russ.).

11. Тюзиков И.А., Иванов А.П. Новые патогенетические механизмы заболеваний единственной почки. *Фундаментальные исследования*. 2011;(11–2):366–368.

Tyuzikov IA, Ivanov AP. New pathogenic mechanisms of a solitary kidney diseases. *The Fundamental Researches*. 2011;(11–2):366–368. (In Russ.).

12. Сальников Е.В., Костин А.А., Кузьмин А.Ф., Фатеев Д.М. Воздействие нефрэктомии и резекции почки на обмен катехоламинов в крови у больных раком почки. *Вестник Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова*. 2012;18(5):18–21.

Sal'nikov YeV, Kostin AA, Kuz'min AF, Fateyev DM. Influence of nephrectomy and kidney resections on the exchange of catecholamines in blood in sick of kidney cancer. *Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.A. Nekrasova*. 2012;18(5):18–21. (In Russ.).

13. Титяев И.И., Андреев С.С., Андреева С.В., Удалов К.В., Касьянов Д.С. Гипертензивная нефропатия как исход односторонней нефрэктомии при раке почки. *Урологические ведомости*. 2020;10(3):229–234. <https://doi.org/10.17816/uoved42529>

Tityaev II, Andreev SS, Andreeva SV, Udalov KV, Kasyanov DS. Hypertensive nephropathy as an outcome of unilateral nephrectomy for kidney cancer. *Urology Reports (St. Petersburg)*. 2020;10(3):229–234. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/uoved42529>

14. Маркова Т.П. Иммунотропные препараты и адаптогены. *РМЖ*. 2019;27(8–1):60–64.

Markova TP. Immunotropic drugs and adaptogens. *RMJ*. 2019;27(8–1):60–64. (In Russ.).

15. Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>

Khavinson VKh. Peptide medicines: past, present, future. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(3):165–177. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>

16. Вьюнова Т.В., Андреева Л.А., Шевченко К.В., Шевченко В.П., Мясоедов Н.Ф. Пептидная регуляция специфических лиганд-рецепторных взаимодействий ГАМК на плазматических мембранах нервных клеток. *Нейрохимия*. 2014;31(4):300–306. <https://doi.org/10.7868/s1027813314040116>

V'yunova TV, Andreeva LA, Shevchenko KV, Shevchenko VP, Myasoedov NF. Peptide regulation of specific ligand-receptor interactions of GABA with the plasma membranes of nerve cells. *Neirokhimiya*. 2014;31(4):300–306. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/s1027813314040116>

17. Горячковский А.М. *Клиническая биохимия в лабораторной диагностике*. Экология; 2005.

Goryachkovsky AM. *Clinical Biochemistry in Laboratory Diagnostics*. Ekologiya; 2005. (In Russ.).

18. Zung WWK. *How Normal Is Anxiety? (Current Concepts)*. Upjohn; 1980.

19. Вагин Ю.Е., Деунежева С.М., Хлытина А.А. Вегетативный индекс Кердо: роль исходных параметров, области и ограничения применения. *Физиология человека*. 2021;47(1):31–42. <https://doi.org/10.31857/s0131164620060120>

Vaguine YuE, Deunezhewa SM, Khlytina AA. Kerdo vegetative index: role of initial parameters, areas and limitations of application. *Fiziologiya cheloveka*. 2021;47(1):31–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/s0131164620060120>

20. Jaffe M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Zeitschrift für Physiologische Chemie*. 1886;10(5):391–400. (In German). <https://doi.org/10.1515/bchm1.1886.10.5.391>

21. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых. *Нефрология*. 2008;12(2):75–93.

Smirnov AV, Dobrobravov VA, Kayukov IG, et al. Recommendations of the Research Institute of Nephrology of St.Petersburg Medical University named after I.P.Pavlov: definition, classification, diagnostics and main trends of prophylactics of chronic kidney disease in adults. *Nephrology*. 2008;12(2):75–93. (In Russ.).

Сведения об авторах

Шорманов Игорь Сергеевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Косенко Максим Вадимович, ассистент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-2193-2979>

Щедров Дмитрий Николаевич, д. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет; заведующий отделением урологии и андрологии, Областная детская клиническая больница (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0686-0445>

Соколова Христина Александровна, к. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-2895-622X>

Жигалов Сергей Алексеевич, к. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2464-572X>

Соловьев Андрей Сергеевич, к. м. н., доцент кафедры урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>

Азизов Магомед Исламович, врач-уролог урологического отделения № 2, Клиническая больница № 9 (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3700-5190>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическая экспертиза

Исследования были разрешены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 15.10.2012 г.).

Информированное согласие

Все пациенты, входящие в исследование, подписывали добровольное информированное согласие.

Author credentials

Igor S. Shormanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2062-0421>

Maxim V. Kosenko, Assistant Professor at the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-2193-2979>

Dmitry N. Shchedrov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University; Head of the Unit of Urology and Andrology, Regional Children's Clinical Hospital (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0686-0445>

Christina A. Sokolova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-2895-622X>

Sergei A. Zhigalov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State

Medical University (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2464-572X>

Andrey S. Soloviev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5612-3227>

Magomed I. Azizov, Urologist, Urology Unit No. 2, Clinical Hospital No. 9 (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3700-5190>

Conflict of interest: none declared.

Ethical approval:

The studies were approved by the local ethics committee of Yaroslavl State Medical University (Protocol No. 3 dated October 15, 2012).

Informed consent:

All the patients included in the study provided voluntary informed consent.



Экстренная эндоскопическая декомпрессия со стентированием толстой кишки при острой кишечной непроходимости опухолевой этиологии

©Д.Б. Туляганов, М.А. Хашимов, Б.И. Шукуров*, Ж.Б. Яров, Ф.К. Гуломов, М.А. Хомидов

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

* Б.И. Шукуров, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, 100115, Ташкент, ул. Кичик халка йули, 2, shbobir@gmail.com

Поступила в редакцию 21 октября 2024 г. Исправлена 19 ноября 2024 г. Принята к печати 14 декабря 2024 г.

Резюме

Описан случай экстренной эндоскопической декомпрессии толстой кишки при острой левосторонней толстокишечной непроходимости опухолевой этиологии у больного 63-х лет. Опухолевое поражение ректосигмоидного отдела толстой кишки установлено с помощью нативной рентгенографии, МСКТ и ирригографии. В экстренном порядке выполнена колоноскопия, которая подтвердила наличие опухоли ректосигмоидного отдела толстой кишки, проведены успешная эндоскопическая декомпрессия кишки и установка саморасширяющегося металлического стента. Через 7 дней больному вторым этапом выполнена радикальная операция – открытая резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки с наложением десцендоректоанастомоза «конец в конец». На 7-е сут. после второй операции больной выписан из клиники в удовлетворительном состоянии.

Ключевые слова: колоректальный рак, осложнения, кишечная непроходимость, эндоскопия, саморасширяющиеся металлические стенты, резекция кишки

Цитировать: Туляганов Д.Б., Хашимов М.А., Шукуров Б.И., Яров Ж.Б., Гуломов Ф.К., Хомидов М.А. Экстренная эндоскопическая декомпрессия со стентированием толстой кишки при острой кишечной непроходимости опухолевой этиологии. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):79–85. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-79-85>

Emergency Endoscopic Decompression With Colonic Stenting in Acute Malignant Colonic Obstruction

©Davron B. Tulyaganov, Mirkamol A. Hoshimov, Bobir I. Shukurov*, Jhakhongir B. Yarov,
Furkat K. Gulomov, Muhammadkhon A. Khomidov

Republican Research Center of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan

* Bobir I. Shukurov, Republican Research Center of Emergency Medicine, Kichik halqa yoʻli koʻchasi, 2, Tashkent, 100115, Uzbekistan, shbobir@gmail.com

Received: October 21, 2024. Received in revised form: November 19, 2024. Accepted: December 14, 2024.

Abstract

We report a case of emergency endoscopic decompression for acute left-sided malignant colonic obstruction in a 63-year-old patient. A rectosigmoid colon tumor was detected by unenhanced radiography, multislice computed tomography, and barium enema. We performed an emergency colonoscopy, which confirmed the rectosigmoid colon tumor, and successful endoscopic decompression with the self-expandable metal stent placement. Seven days later, the patient underwent radical surgery in the second stage: open resection of the rectosigmoid colon with end-to-end decendorectoanastomosis. On day 7 after the second surgery, the patient was discharged from the clinic in a satisfactory condition.

Keywords: colorectal cancer, complications, colonic obstruction, endoscopy, self-expandable metal stents, colon resection

Cite this article as: Tulyaganov DB, Hoshimov MA, Shukurov BI, Yarov JhB, Gulomov FK, Khomidov MA. Emergency endoscopic decompression with colonic stenting in acute malignant colonic obstruction. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):79–85. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-79-85>



Введение

В общей структуре онкологической заболеваемости опухолевые поражения толстой кишки занимают четвертое место (после рака молочной железы, простаты и легких) с удельным весом 9,6%. Распространенность колоректального рака в мире составляет 18,4 случаев на 100 тыс. населения, при этом ежегодно регистрируются около 1,9 млн новых случаев. Вместе с тем, эти виды опухолей являются третьей ведущей причиной смерти от рака в мире (после опухолей легких и молочной железы) с частотой 8,1/100000. В 2022 г. из общего количества вновь зарегистрированных 1 926 425 случаев колоректального рака 50% выявлено в странах Азии, 27,9% – Европы, 9,5% – Северной Америки, 7,5% – Латинской Америки, 3,7% – Африки, 1,2% – Океании [1].

Только в 2020 г. в Европе было зарегистрировано 156 105 случаев смерти от колоректального рака, и этот показатель уступает только раку легкого с показателем летальных исходов в 257 293 случаев. По количеству летальных исходов в возрастных группах 45–65 лет и старше 65 лет рак толстой кишки занимает 2-е место, в возрастной группе 0–44 года – 5-ю позицию. В той же Европе в структуре онкологических заболеваний у женщин колоректальный рак занимает 2-е место после рака молочной железы, а среди мужского населения он уступает раку предстательной железы и легкого, занимая 3-е место. Следует отметить, что в структуре причин летальных исходов у онкологических больных, напротив, колоректальный рак у женщин занимает 3-ю позицию, уступая раку легкого и раку молочной железы, и 2-е место у мужчин, уступая раку легкого [2].

На фоне стабилизации или явного снижения показателей заболеваемости и смертности от колоректального рака особую тревогу вызывает относительно быстрый рост этих показателей в странах с низким и средним уровнем развития. При сохранении этой тенденции ожидается, что к 2030 г. заболеваемость раком толстой кишки вырастет на 60% и составит более 2,2 млн новых случаев и 1,1 млн смертей [3,4]. Более того, прослеживается заметный рост заболеваемости среди молодых людей в США, Канаде, Австралии и ряде других стран с высоким уровнем доходов с ростом заболеваемости от 1 до 4% в год [5, 6].

В последние десятилетия все большее распространение в диагностике и лечении острой обтурационной толстокишечной непроходимости получают эндоскопические технологии, среди которых наиболее перспективными считаются электрокоагуляция обтурирующей опухоли, установка декомпрессионной трубки или стентов, фотодинамическая терапия [7, 8]. Главным преимуществом эндоскопического подхода к разращению толстокишечной непроходимости, в отличие от традиционных хирургических вмешательств,

является значительно меньшая частота послеоперационных осложнений [9].

В последние десятилетия распространенной методикой устранения опухолевой обтурации толстой кишки становится способ установки нитиноловых саморасширяющихся стентов [10]. При острой обтурационной толстокишечной непроходимости стентирование используется как «мост» к радикальным вмешательствам, так как позволяет избежать экстренной открытой операции в urgentных условиях, результаты которых, как известно, заметно уступают результатам плановых операций [11, 12].

Экстренная эндоскопическая декомпрессия со стентированием толстой кишки обеспечивает необходимое время для подготовки больного к срочной или плановой операции, позволяет провести коррекцию водного и электролитного баланса, адекватную механическую подготовку кишечника и инструментальную диагностику перед операцией, тем самым создавая условия для выполнения последующей радикальной или паллиативной операции в условиях, приближенных к таковым при плановых вмешательствах. По мнению большинства специалистов, оптимальным сроком проведения открытой хирургии после стентирования являются 7 дней [13, 14]. Главным преимуществом такого подхода является возможность проводить радикальные резекции с формированием первичного анастомоза, что часто бывает невозможно при экстренных операциях [15].

Согласно мнению ряда авторов, предварительная эндоскопическая декомпрессия и стентирование кишечника позволяет стабилизировать общее состояние больного и выполнить малоинвазивную, лапароскопическую операцию [15, 16]. Кроме того, благодаря стентированию появляется дополнительное время для полного «онкологического дообследования» [17]. В частности замечено, что при повторном колоноскопическом исследовании толстой кишки после стентирования синхронные поражения выявляются в 3% случаев [18].

В статье представлен клинический случай успешной экстренной эндоскопической декомпрессии толстой кишки со стентированием у больного с острой толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза.

Описание клинического случая:

Больной Т., 1960 г.р., самостоятельно обратился 17.10.2023 г. в приемное отделение РНЦЭМП в экстренном порядке. Жалобы при поступлении: боли вокруг пупка, тошнота, рвота, неотхождение газов и стула, вздутие живота, сухость во рту, общая слабость.

Из анамнеза: со слов больного в течение последних 2–3-х мес. отмечает снижение аппетита и потерю массы тела на 10 кг, а также периодические запоры,

на которые не обращал особого внимания. За 3 сут. до обращения к нам появились умеренные схваткообразные боли вокруг пупка, по поводу чего дома по рекомендации участкового врача получал инфузионную и обезболивающую терапию с временным эффектом. За один день до поступления в стационар у больного наблюдались задержка стула и неотхождение газов, в последующем – вздутие живота, прогрессивно стали интенсивнее боли в животе. С перечисленными жалобами 17.10.2023 г. больной обратился в приемное отделение РНЦЭМП.

В анамнезе у больного также имелось указание на перенесенные ранее операции – традиционную аппендэктомию и лапаротомию с вскрытием абсцесса печени.

Объективно: общее состояние больного при поступлении средней степени тяжести, в сознании. Удовлетворительного питания, ИМТ 30 кг/м². Кожные покровы и склеры бледноватой окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела 36,8 °С. ЧД 22 в мин. В легких ослабленное везикулярное дыхание с обеих сторон, хрипов нет. Сердечные тоны приглушены. Пульс 95 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 120/70 мм рт. ст. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот вздут, в акте дыхания участвует равномерно. При осмотре в правой подвздошной области имеется послеоперационный рубец длиной до 8 см без грыжевого выпячивания и признаков воспаления. По верхнесрединной линии имеется второй послеоперационный рубец длиной до 18 см без грыжевого выпячивания и признаков воспаления. Пальпаторно – живот болезненный вокруг пупка, в остальных отделах мягкий, без-

болезненный. Патологические образования в брюшной полости не пальпируются. Напряжения мышц передней брюшной стенки не наблюдается. Симптом Щеткина-Блюмберга отрицательный во всех отделах. Перкуторно тимпанит по всему животу. Кишечная перистальтика выслушивается, вялая. Печень и селезенка не пальпируются. Поколачивание по пояснице безболезненное с обеих сторон. Стул и газы не отходят в течение одних суток. Мочеиспускание регулярное, моча обычной окраски.

Общий анализ крови: Нв – 125 г/л, эр. – $4,1 \times 10^{12}$ /л, л. – $9,9 \times 10^9$ /л, с. – 67%, эоз. – 3%, баз. – 1%, лимф. – 25%, мон. – 4%, СОЭ – 25 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза – 12,5 ммоль/л, общий белок – 75,5 г/л, мочевины – 6,4 ммоль/л, билирубин общий – 11,0 мкмоль/л, прямой – абс., АСТ – 20,0 ед/л, АЛТ – 16,0 ед/л.

Рентгеноскопия органов грудной клетки: патологические тени не определяются.

Рентгеноскопия органов брюшной полости: свободный газ под куполами диафрагмы не определяется. Газовый пузырь желудка небольших размеров с уровнем содержимого в нем. Умеренный пневматоз тонкой кишки. Толстая кишка пневматизирована до сигмы, умеренно расширена в просвете, с наличием горизонтальных уровней в правой и левой ее половинах (рис. 1).

КТ органов брюшной полости: имеются резко раздутые петли толстой кишки до 12 см в диаметре, в ректосигмоидном отделе – опухоль (рис. 2).

УЗИ: свободная жидкость в малом тазу.

Ирригоскопия: туго заполнена – прямая кишка обычных размеров с четкими ровными контурами.

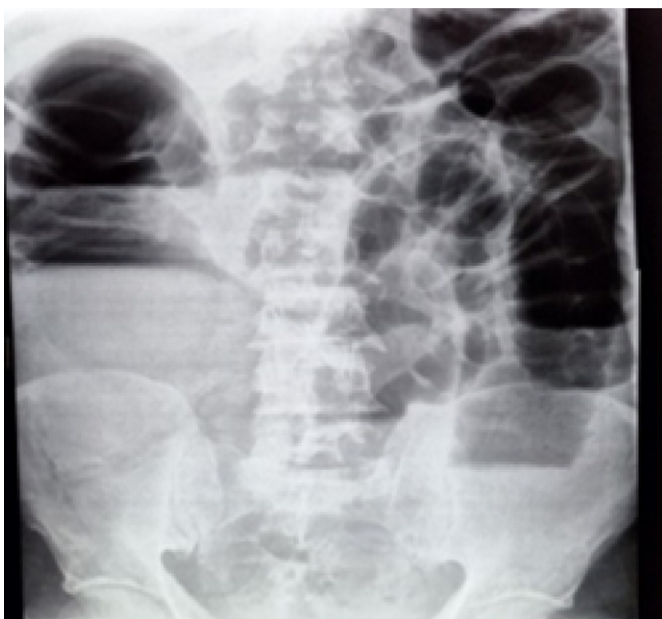


Рисунок 1. Нативная рентгенограмма органов брюшной полости

Figure 1. Unenhanced abdominal radiograph

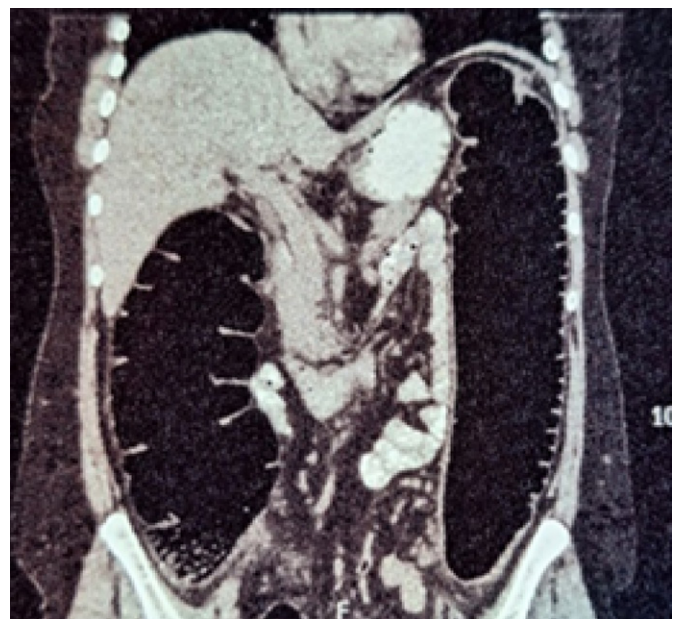


Рисунок 2. Нативная КТ органов брюшной полости

Figure 2. Unenhanced abdominal computed tomography

Далее заполнен ректосигмоидный отдел, где определяется стойкий стаз с ровными контурами. На уровне стаза контуры кишки неровные, нечеткие. Проксимальные отделы заполнить не удалось, определяется лишь незначительная часть контраста в нисходящей кишке, просвет их расширен, выраженная пневматизация сохраняется. Сигма удлинена. Тонкая кишка пневматизирована. После опорожнения кишки рельеф слизистой на опорожненных участках сохранен (рис. 3).

На основании полученных данных больному установлен диагноз: опухоль ректосигмоидного отдела толстой кишки. Осложнение: острая обтурационная толстокишечная непроходимость.

После кратковременной подготовки больному решено установить в опухолевой канал саморасширяющийся металлический стент для временной декомпрессии толстой кишки и подготовки к радикальной операции.

Колоноскопия со стентированием № 58: Анальный жом свободно проходим. Просвет прямой кишки емкий, при инсуффляции расправление прямой кишки полное, перистальтика вялая. Далее прибор проведен в ректосигмоидный отдел, где на этом уровне (17–18 см проксимальнее анального жома) визуализируется бугристое неподвижное образование (рис. 4) плотной консистенции, практически циркулярно захватывающее всю окружность кишки на этом уровне с деформацией и стенозированием просвета. По центру образования имеется щелевидное отверстие диаметром до 4–5 мм. Границы образования нечеткие, неровные. Из-за стенозирования просвета не удается пройти прибором выше образования. При инструментальной пальпации ткань опухоли плотной консистенции, диффузно кровоточит.



Рисунок 3. Ирригограмма: стоп контраст на уровне ректосигмоидного отдела толстой кишки

Figure 3. Barium enema: contrast stopped at the level of rectosigmoid colon

С целью декомпрессии содержимого кишечника и восстановления проходимости последнего решено установить толстокишечный саморасширяющийся металлический стент. Через щелевидное отверстие проведен атравматический проводник (рис. 5), и над проводником под контролем колоноскопа проведен саморасширяющийся металлический стент длиной 120 мм (рис. 6), после чего отмечается поступление каловых масс жидкой консистенции (рис. 7). На рентгеноскопии стент визуализируется в проекции просвета ректосигмоидного отдела толстой кишки в расправленном виде, без деформации (рис. 8).

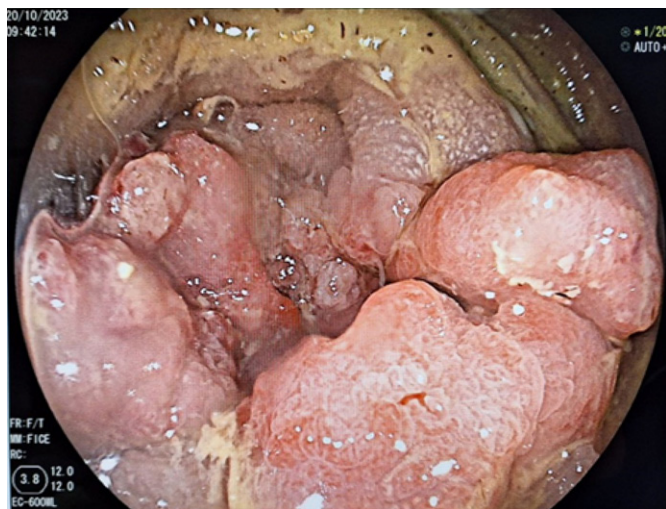


Рисунок 4. Эндофото обтурирующей просвет опухоли ректосигмоидного отдела толстой кишки

Figure 4. Endoscopic image of a tumor obturating the rectosigmoid colon lumen

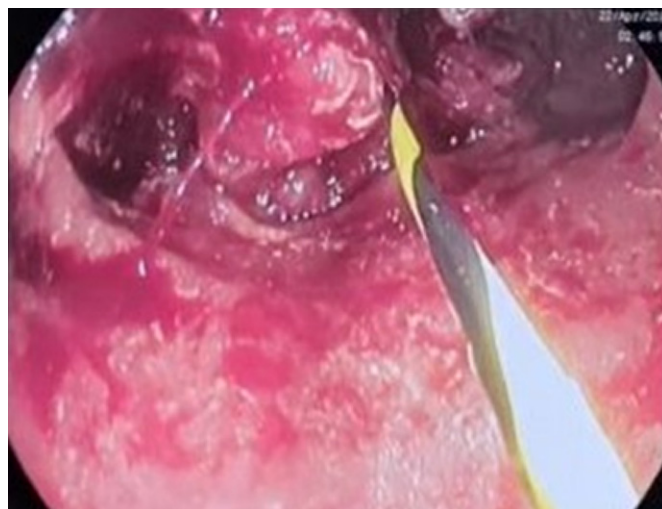


Рисунок 5. Через опухолевый канал проведен атравматический проводник

Figure 5. An atraumatic guidewire is passed through the tumor canal

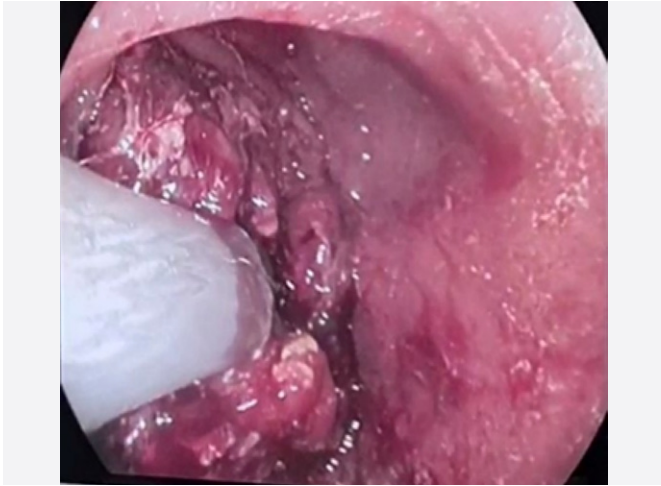


Рисунок 6. Этап установки стента
Figure 6. Stent placement stage

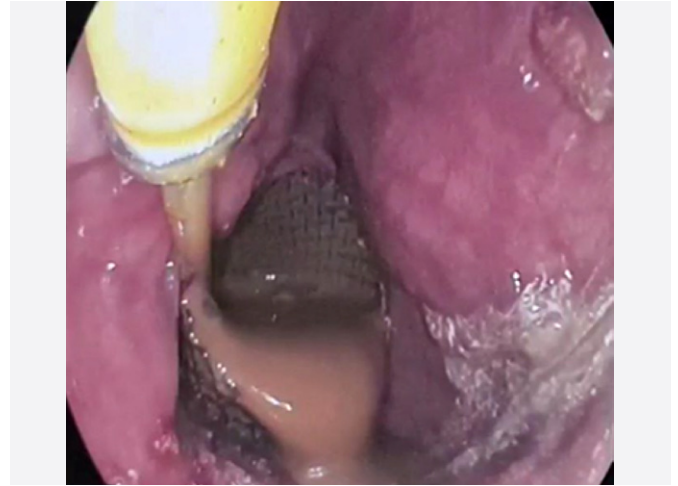


Рисунок 7. Поступление жидких каловых масс после установки стента
Figure 7. Passage of loose stool after the stent placement

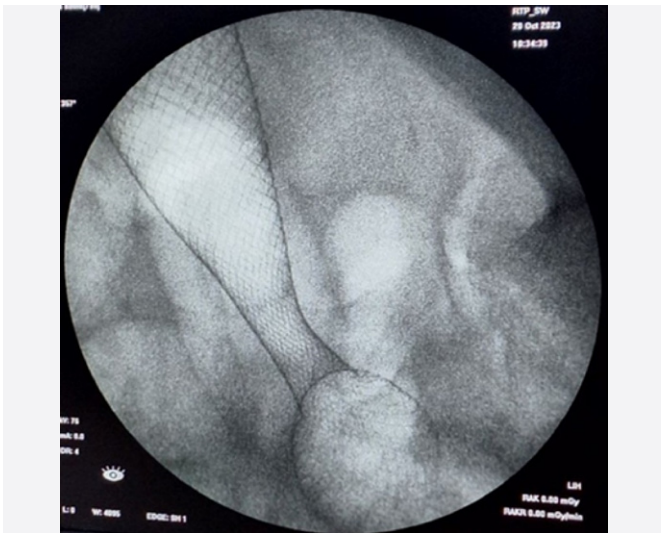


Рисунок 8. Состояние стента под ЭОП контролем
Figure 8. Stent condition under image intensifier guidance

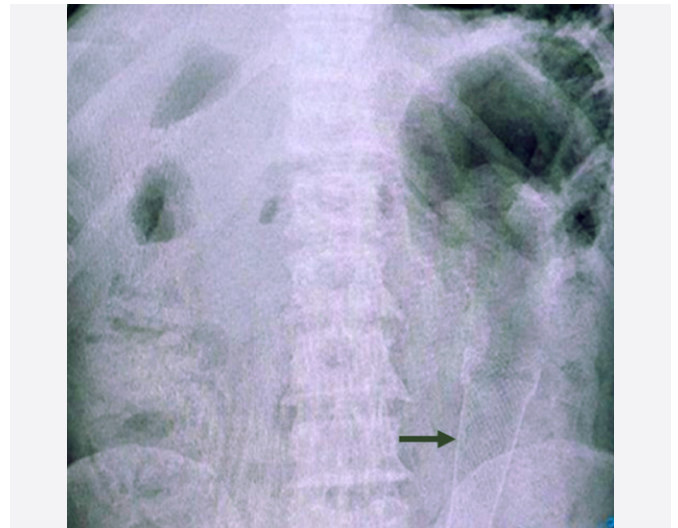


Рисунок 9. Рентгенограмма органов брюшной полости через 24 ч после стентирования
Figure 9. Abdominal radiograph 24 hours after the stenting

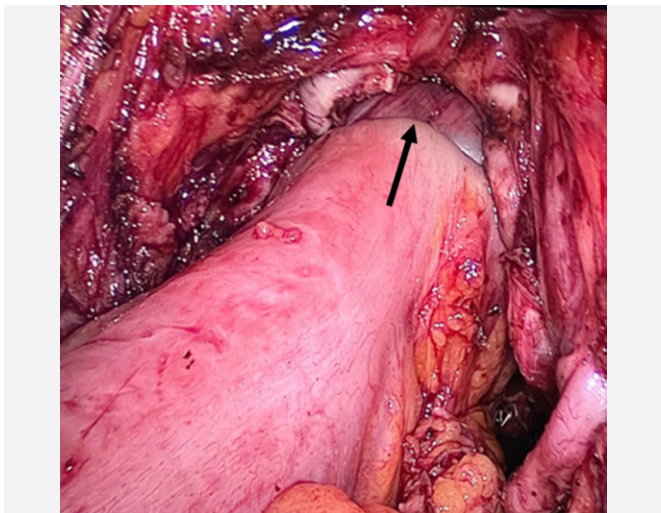


Рисунок 10. Интраоперационное фото: вид сформированного десцендоректоанастомоза
Figure 10. Intraoperative photograph: the formed descenderectostomy

Через 24 ч после установки саморасширяющегося металлического стента клиника острой обтурационной толстокишечной непроходимости у больного разрешилась (рис. 9).

Через 7 дней больному вторым этапом произведена радикальная операция с наложением первичного межкишечного анастомоза: лапаротомия, резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки вместе с опухолью, наложение десцендоректоанастомоза «конец в конец» (рис. 10).

Клинический диагноз при выписке: опухоль ректосигмоидного отдела толстой кишки (тубулярная аденокарцинома (Lowgrade) №8140/3) с прорастанием в мочевой пузырь. СП стентирования опухолевого канала. Сопутствующий диагноз: ИБС, стабильная стенокардия, ФК 2. ГБ 2. Дивертикулез толстой кишки.

Больной на 7-е сут. после второй операции в удовлетворительном состоянии был выписан из клиники.

Заключение

Стентирование толстой кишки является общепризнанным паллиативным методом лечения злокачественной левосторонней толстокишечной непроходимости, имеющим высокие показатели технического и клинического успеха. В частности, у пациентов с неблагоприятным прогнозом по состоянию здоровья и продолжительности жизни данная технология будет способствовать ранней выписке из стационара, улучшению качества жизни и более длительной выживаемости по сравнению с хирургическим вмешательством.

Эндоскопическая декомпрессия со стентированием толстой кишки при острой кишечной непроходимости опухолевой этиологии позволяет выполнить экстренную операцию в отсроченное время, снизить частоту послеоперационных осложнений, обеспечить адекватное онкологическое стадирование, хорошую подготовку толстой кишки и более быстрое начало радикального хирургического вмешательства.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

Д.Б. Туляганов

Сбор, анализ и интерпретация данных: М.А. Хошимов,

Ж.Б. Яров

Подготовка и редактирование текста: Б.И. Шукуров,

Ф.К. Гуломов

Проведение статистического анализа: М.А. Хомидов

Author contributions

Concept and design: Tulyaganov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Hoshimov, Yarov

Manuscript drafting and revising: Shukurov, Gulomov

Statistical analysis: Khomidov

Литература/References

1. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022. International Agency for Research on Cancer. https://geo.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1
2. Colorectal cancer burden in EU-27. ECIS - European Cancer Information System. Accessed January 15, 2021. https://ecis.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/2023-12/Colorectal_cancer_en-Mar_2021.pdf
3. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–691. PMID: 26818619. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>
4. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol*. 2021;14(10):101174. PMID: 34243011. PMID: PMC8273208. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>
5. Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut*. 2019;68(12):2179–2185. PMID: 31488504. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319511>
6. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last

25 years. *Gut*. 2019;68(10):1820–1826. PMID: 31097539. PMID: PMC6839794. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317592>

7. Черниковский И.Л., Гельфонд В.М., Загрядских А.С., Савчук С.А. Мини-инвазивная хирургия колоректального рака у больных старческого возраста. *Сибирский онкологический журнал*. 2016;15(3):28–36. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-3-28-36>

Chernikovskiy IL, Gelfond VM, Zagryadskikh AS, Savchuk SA. Minimally-invasive surgery for colorectal cancer in elderly patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2016;15(3):28–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-3-28-36>

8. Хитарьян А.Г., Мизиев И.А., Глумов О.Э., Карпова И.О., Ковалев С.А., Орехов А.А. Применение саморасправляющихся металлических стентов при острой обтурационной толстокишечной непроходимости. *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;(1):5–8.

Khitaryan AG, Miziev IA, Glumov OE, Karpova IO, Kovalev SA, Orekhov AA. Using a self-expanding metal stents in acute obstructive bowel obstruction. *Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2016;(1):5–8. (In Russ.).

9. Дарбишгаджиев Ш.О., Баулин А.А., Зимин Ю.И., Баулин В.А., Баулина О.А. Результаты хирургического лечения колоректального рака. *Журнал научных статей здоровья и образование в XXI веке*. 2018;20(4):42–46.

Darbishgadjeiev ShO, Baulin AA, Zimin YuI, Baulin VA, Baulina OA. Results of surgical treatment of colorectal cancer. *The Journal of Scientific Articles "Health and Education Millennium"*. 2018;20(4):42–46. (In Russ.).

10. Шабунин А.В., Багателья З.А., Гугнин А.В. Результаты внедрения этапного лечения колоректального рака, осложненного обтурационной кишечной непроходимостью, в стандарты хирургической помощи онкологическим больным г. Москвы. *Колoproktologia*. 2018;(4):7–15.

Shabunin AV, Bagateliya ZA, Gugnin AV. Implementation of multistage approach for colorectal cancer with bowel obstruction in surgeon units of Moscow. *Koloproktologia*. 2018;(4):7–15. (In Russ.).

11. Алиев С.А., Зейналов Н.А., Алиев Э.С. Стентирование толстой кишки в хирургическом лечении колоректального рака, осложненного кишечной непроходимостью. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2017;6(2):60–65. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176260-65>

Aliev SA, Zeinalov NA, Aliev ES. Colonic stenting in the surgical treatment of colorectal cancer complicated by ileus. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2017;6(2):60–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20176260-65>

12. Kaplan J, Strongin A, Adler DG, Siddiqui AA. Enteral stents for the management of malignant colorectal obstruction. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13239–13245. PMID: 25309061. PMID: PMC4188882. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i37.13239>

13. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69–90. Published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):134. PMID: 21296855. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>

14. Ghazal AH, El-Shazly WG, Bessa SS, El-Riwini MT, Hussein AM. Colonic endoluminal stenting devices and elective surgery versus emergency subtotal/total colectomy in the management of malignant obstructed left colon carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(6):1123–1129. PMID: 23358847. <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2152-2>

15. Gash K, Chambers W, Ghosh A, Dixon AR. The role of laparoscopic surgery for the management of acute large bowel obstruction. *Colorectal Dis*. 2011;13(3):263–266. PMID: 19906058. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02123.x>

16. Туляганов Д.Б., Яров Ж.Б., Гуломов Ф.К., Мустафеев А.Л. Двухэтапное малоинвазивное лечение больного раком ректосигмоидного отдела толстой кишки, осложненным острой толстокишечной непроходимостью: стентирование опухолевой стриктуры и лапароскопическая передняя резекция прямой кишки. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2024;182(6):60–64. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2023-182-6-60-64>

Tulyaganov DB, Yarov JB, Gulomov FK, Mustafayev AL. Two-stage minimally invasive treatment of a patient with sigmoid colon cancer complicated by acute colonic obstruction: stenting of tumor stricture and laparoscopic anterior rectal resection. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2024;182(6):60–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2023-182-6-60-64>

17. Arezzo A, Passera R, Lo Secco G, et al. Stent as bridge to surgery for left-sided malignant colonic obstruction reduces adverse events and stoma rate compared with emergency surgery: results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(3):416–426. PMID: 28392363. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.03.1542>

18. Цулеискири Б.Т., Ярцев П.А., Благовестнов Д.А., Лебедев А.Г., Гришин А.В., Зайцев Г.А. Стентирование толстой кишки при obturationalной толстокишечной непроходимости. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2022;16(4):33–41.

Tsuleiskiri BT, Yartsev PA, Blagovestnov DA, Lebedev AG, Grishin AV, Zaitsev GA. Colon stenting in obturation colon obstruction. *Journal of new medical technologies, eEdition*. 2022;16(4):33–41. (In Russ.).

Сведения об авторах

Туляганов Даврон Бахтиярович, д. м. н., генеральный директор, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0002-9910-0989>

Хошимов Миркамол Ахмеджанович, заведующий отделением эндоскопии, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0004-8870-7402>

Шукуров Бобир Ибрагимович, к. м. н., старший научный сотрудник отдела экстренной хирургии, Республиканский

научный центр экстренной медицинской помощи (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0003-1774-8886>

Яров Жахонгир Баходирович, базовый докторант, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0003-0632-7509>

Гуломов Фуркат Каюмович, врач-хирург приемно-диагностического отделения, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0002-3154-2078>

Хомидов Мухаммадхон Абдугофурхон угли, врач-хирург отделения экстренной хирургии № 3, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (Ташкент, Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0005-6786-6591>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Davron B. Tulyaganov, Dr. Sci. (Med.), General Director, Republican Research Center of Emergency Medicine (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0002-9910-0989>

Mirkamol A. Hoshimov, Head of the Endoscopy Unit, Republican Research Center of Emergency Medicine (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0004-8870-7402>

Bobir I. Shukurov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Emergency Surgery Division, Republican Research Center of Emergency Medicine (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0003-1774-8886>

Jhakhongir B. Yarov, Basic Doctoral Student, Republican Research Center of Emergency Medicine (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0003-0632-7509>

Furkat K. Gulomov, Surgeon, Admissions and Diagnostics Unit, Republican Research Center of Emergency Medicine (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0002-3154-2078>

Muhammadkhon A. ugli Khomidov, Surgeon, Emergency Surgery Division No. 3, Republican Research Center of Emergency Medicine (Tashkent, Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0005-6786-6591>

Conflict of interest: none declared.



Клиника острого аппендицита при агенезии червеобразного отростка

©А.А. Андреев¹, А.А. Глухов^{1*}, А.В. Горлунов², А.Ю. Лаптиёва¹, А.П. Остроушко¹

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

²Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10, Воронеж, Россия

* А.А. Глухов, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10, aglukhov@vrngmu.com

Поступила в редакцию 6 июля 2024 г. Исправлена 2 сентября 2024 г. Принята к печати 20 октября 2024 г.

Резюме

В статье проанализированы 10 случаев агенезии червеобразного отростка, при которых наблюдалась клиническая картина острого аппендицита. Учитывая, что по данным литературы, данная патология встречается на 1 из 100 тыс. оперативных вмешательств по поводу острого аппендицита, можно предположить, что данное количество наблюдений было сделано на основании анализа результатов миллиона операций.

В статье приводятся данные клинической, в том числе интраоперационной, лабораторной и инструментальной диагностики патологии, представлены рекомендации по выявлению агенезии червеобразного отростка, лечению абдоминального синдрома при данной патологии.

Ключевые слова: острый аппендицит, агенезия аппендикса

Цитировать: Андреев А.А., Глухов А.А., Горлунов А.В., Лаптиёва А.Ю., Остроушко А.П. Клиника острого аппендицита при агенезии червеобразного отростка. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):86–92. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-86-92>

Clinical Presentation of Acute Appendicitis in Patients With Agenesis of the Vermiform Appendix

©Alexander A. Andreev¹, Alexander A. Glukhov^{1*}, Alexander V. Gorlunov², Anastasia Yu. Laptiyova¹, Anton P. Ostroushko¹

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

²Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 10, Voronezh, Russian Federation

* Alexander A. Glukhov, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, ulitsa Studencheskaya 10, Voronezh, 394036, Russian Federation, aglukhov@vrngmu.com

Received: July 6, 2024. Received in revised form: September 2, 2024. Accepted: October 20, 2024.

Abstract

This article analyzes 10 cases of agenesis of the vermiform appendix with clinical presentation of acute appendicitis. Given that this pathology occurs in 1 of 100 000 surgical interventions for acute appendicitis according to the literature, it can be assumed that this number of observations was based on the analysis of the results of 1 million interventions.

The article reports clinical (including intraoperative), laboratory, and imaging findings and gives recommendations for detection of agenesis of the vermiform appendix and treatment of abdominal pain syndrome.

Keywords: acute appendicitis, agenesis of the vermiform appendix

Cite this article as: Andreev AA, Glukhov AA, Gorlunov AV, Laptiyova AY, Ostroushko AP. Clinical presentation of acute appendicitis in patients with agenesis of the vermiform appendix. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):86–92. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-86-92>



Острый аппендицит является одной из наиболее частых причин неотложных хирургических вмешательств с риском летального исхода 6–7% [1, 2]. Агенезия червеобразного отростка – крайне редкое состояние, характеризующееся отсутствием червеобразного отростка, которое обнаруживается во время операции или аутопсии, и не имеет специфических клинических проявлений [1, 2]. Одной из причин отсутствия отростка является нарушение развития внутриутробных сосудов [3]. Агенезия аппендикса встречается на 1 из 100 тыс. оперативных вмешательств, выполненных по подозрению на острый аппендицит [1, 2, 4–7]. Согласно отчету Коллинза, частота агенезии червеобразного отростка оценивается в 0,0009% при абдоминальных операциях с подозрением на аппендицит и в 0,006% – при аутопсиях [1, 8, 9]. Частота встречаемости аномалии составляет 1 случай примерно на 15 тыс. аутопсий [9].

Разница в данных может быть объяснена ошибками при выявлении агенезии аппендикса, так как отсутствие червеобразного отростка не всегда свидетельствует о том, что он никогда не был сформирован [3]. Наличие спаек в некоторых случаях скорее указывает на аутоампутацию червеобразного отростка из-за его перекрута или развития инфекционного процесса [4].

Первые рисунки аппендикса встречаются в работах Леонардо Да Винчи и датированы 1492 г. [8]. В 1521 г. профессор анатомии Болонского университета Беренгарио да Карпи впервые описал червеобразный отросток как «пустой небольшой полостной придаток, шириной меньше мизинца и длиной около 3-х дюймов» [8]. В 1543 г. А. Везалий в своей книге «О строении человеческого тела» указал на аппендикс как на отдельный отдел кишечника, сообщаясь со слепой кишкой [10]. Вероятно, Габриеле Фаллопий первым в 1561 г. сравнил отросток с червем, в результате чего и появилось название «червеобразный отросток» [10]. Агенезия червеобразного отростка впервые описана Морганьи в 1719 г. [11].

Червеобразный отросток (или аппендикс) – длинный, узкий, слепой червеобразный орган, отходящий от заднемедиальной поверхности слепой кишки в месте соединения трех теней на расстоянии 2–5 см ниже илеоцекального клапана [1, 4], располагающийся обычно в правом нижнем квадранте живота [2].

На 8-й неделе развития плода аппендикс появляется на дистальном конце эмбриональной слепой кишки в виде дивертикула, который развивается медленнее, чем слепая кишка, и превращается в удлиненную трубчатую структуру со слепым концом [4]. Полностью развитый аппендикс виден с 10-й недели беременности [4, 5]. Средний размер основания червеобразного отростка составляет: у детей 1–3 года – $4,3 \pm 0,2$ мм, 4–9 лет – $5,8 \pm 1,4$ мм, 10–13 лет – $6,6 \pm 1,0$ мм, 14–18 лет – $7,1 \pm 1,2$ мм [10].

Длина отростка у взрослого человека в среднем составляет около 8 см, но в 2% случаев не превышает 3 см [10]. Особенности эмбрионального развития могут приводить к появлению сложно верифицируемых очень мелких отростков, особенно когда они закрыты жировыми отложениями, таких как, например, в описаниях Брайанта и Хантингдона, размерами 2,6 и 3,5 мм соответственно [5].

Существует множество возможных расположений аппендикса: ретроцекальное (~38%), ретроободочное (26%), субцекальное (14%), тазовое (8%) и преилеальное (3%) [2, 7].

В стенке аппендикса имеется большое количество лимфоидных тканей, которые могут обеспечивать иммунную функцию [1]. Аномалии червеобразного отростка встречаются очень редко и имеют широкий спектр проявлений, таких как агенезия, атрезия, удвоение и, так называемый, гигантский отросток [1, 4].

Этиология аппендикулярной агенезии неизвестна, но скорее всего она является результатом тяжелых внутриутробных местных сосудистых нарушений [4]. Аппендикулярную агенезию не следует путать с отсутствием аппендикса вследствие атрофии или других причин [1], например, в случае атрезии кишечника, аутоампутации аппендикса, которую можно заподозрить по наличию фиброзных тяжей; неразвития отростка после введения талидомида в I триместре беременности, обладающего антиангиогенными свойствами [1, 2, 3, 12].

По классификации Collins выделяют пять типов врожденного отсутствия аппендикса: I – слепая кишка и аппендикс отсутствуют; II – рудиментарная слепая кишка без аппендикса; III – нормальная слепая кишка без аппендикса; IV – нормальная слепая кишка с рудиментарным аппендиксом; V – сильно увеличенная и деформированная слепая кишка без аппендикса [1, 2, 4].

Клинические проявления «ложного» острого аппендицита при агенезии червеобразного отростка представлены в таблице. Нами проведен поиск по всем доступным литературным источникам, в том числе в WoS, Scopus, PubMed, в которых освещались клинические наблюдения больных с имитацией клиники острого аппендицита при агенезии червеобразного отростка, в том числе, в обзор включен и описанный нами впервые в России в 2022 г. аналогичный случай [13]. Из обзора исключены: неинформативные случаи; случаи, в которых больные были оперированы не по поводу острого аппендицита; случаи, в которых невозможно было исключить самоампутацию отростка, о которых свидетельствовало наличие фиброзных тяжей в зоне возможной локализации аппендикса и применение талидомида в I триместре беременности.

Таблица

Характеристика больных с клиникой «ложного» острого аппендицита при агенезии червеобразного отростка

Table

Characteristics of patients with “false” acute appendicitis in agenesis of the vermiform appendix

Критерии / Criteria	Клинические примеры/Clinical examples									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Гендерные особенности/Gender characteristics										
Возраст, годы/Age, years	14	19	48	25	29	5	19	59	28	25
Пол/Gender	М/М	Ж/Ф	М/М	Ж/Ф	М/М	М/М	Ж/Ф	Ж/Ф	Ж/Ф	М/М
Клинические симптомы/Clinical symptoms										
Симптом Кохера-Волковича/ Volkovich-Kocher sign			+	+	?	–	+	–		+
Боль в правой подвздошной области/ Pain in the right iliac region	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Отсутствие аппетита/Lack of appetite	?	+	+	+	?	?	+	?	?	
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	+/+	+/+	+/+	+/+	?	+/+	+/+	↑	+/+	+/+
Объективные данные/Objective findings										
T, °C	↑	?	↑	↑	?	↑	N	?	↑	↑
Оценка по системе Альварado, баллы/ Alvarado score, points	?	7	?	?	?	?	6	?	?	7
Лабораторные данные/Laboratory findings										
WBC, 10 ⁹ /л/10 ⁹ /L	N	17,4	14,0	19,9	?	12,0	10,0	?	13,0	7,6
Нейтрофилы, %/Neutrophils, %	?	88,0	89,6	?	?	85,0	60,0	?	?	85,0

Прим.: «М» или «Ж» – мужской и женский пол, соответственно; «N» – значение показателя соответствует физиологической норме; «+» или «–» – наличие или отсутствие симптома соответственно; «↑» – повышение показателя; «?» – нет данных

Note: M or F, male and female; N, the value corresponds to the physiological norm; + or –, symptom presence or absence; ↑, an increase in the parameter; ?, no data

Клинический пример 1

14-летний мальчик поступил в хирургическое отделение с болями в правой подвздошной области и с лихорадкой [14]. В анамнезе: 3 эпизода рвоты без желчи. Пульс при поступлении 87 уд. в мин. Объективно: болезненность в правой подвздошной области с защитным напряжением мышц. Результаты общего анализа крови: уровень лейкоцитов – $5,4 \times 10^9/\text{л}$; общий анализ мочи – «следы крови, кетонов (++) и белка». Больному был поставлен диагноз «острый аппендицит» и проведена лапаротомия. Интраоперационно был мобилизован илеоцекальный угол, включая ретроцекальную область – аппендикс и дивертикул Меккеля найти не удалось. Отмечено увеличение перицекальных лимфатических узлов. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной выписан домой на 2-е сут. после операции [14].

Клинический пример 2

19-летняя женщина поступила в стационар в порядке оказания срочной помощи. В течение 2-х сут. беспокоили боли в правой подвздошной области, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, анорексией и позывами к мочеиспусканию [9]. Лейкоцитоз – $17,4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез – 88%. Суммарная

оценка по системе Альварado – 7 баллов. Диагностирован острый аппендицит, выполнена лапароскопия. При исследовании всей толстой кишки аппендикс не был найден, другие заболевания исключены. В послеоперационном периоде выполнили контрастную компьютерную томографию брюшной полости – визуализировать червеобразный отросток не удалось. Продолжительность операции – 2 ч. Диагноз: аппендикулярная агенезия, аномалия аппендикса III класса по Collins. Пребывание в стационаре составило 2 дня. Амбулаторные осмотры – через 2 недели и 3 месяца, послеоперационных осложнений не выявлено [9].

Клинический пример 3

Мужчина, 48 лет, поступил в приемное отделение с жалобами на боли в животе, наиболее выраженные в эпигастрии и мезогастррии, которые через 4 ч спустились в правую подвздошную область и сопровождались гипорексией, тошнотой, рвотой и лихорадкой [15]. При физикальном осмотре у больного отмечалась лихорадка, тахикардия и тахипноэ, «вялая» перистальтика кишечника, болезненность живота в правой подвздошной области при пальпации и перкуссии. Аппендикулярные симптомы положительные. Анализ крови показал лейкоцитоз ($14,0 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез (89,6%) и лим-

фопению (5,33%). Рентгенография брюшной полости без особенностей. Предоперационный диагноз – острый аппендицит, после лапароскопии – агенезия аппендикса IV типа по Коллинзу, мезентериальный аденит [15].

Клинический пример 4

У 25-летней женщины, не имеющей в анамнезе хронических заболеваний и операций, на 7-й неделе беременности появились боли в животе, которые начались в околопупочной, но позже переместилась в правую подвздошную область. У больной отмечалась анорексия, тошнота, рвота и субфебрильная температура. При осмотре – болезненность в правой подвздошной области. Перистальтика сохранена. Лейкоцитоз – $19,9 \times 10^9/\text{л}$ [1]. Ультрасонография брюшной полости показала отсутствие свободной жидкости в брюшной полости, но не позволила исключить острый аппендицит. Был выставлен диагноз: острый аппендицит. Интраоперационно червеобразного отростка обнаружено не было. Пациентке назначили антибактериальную, инфузионную терапию и анальгезию [1].

Клинический пример 5

Больной, 29 лет, поступил в приемный покой с основной жалобой на боли в животе [6]. Было подозрение на острый аппендицит и его, соответственно, подготовили к операции. Пациенту диагностировали агенезию аппендикса, мезентериальный лимфаденит [6].

Клинический пример 6

Мальчик, 5 лет, поступил с жалобами на боли внизу живота справа в течение 5 дней, субфебрильную температуру, тахикардию и два эпизода нежелчной рвоты [8]. Родители ребенка самостоятельно назначили пероральные антибиотики и анальгетики. Объективно выявлена болезненность в правой подвздошной области. Общий анализ крови: лейкоцитоз – $12,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилия – 85%. По данным УЗИ: аппендикулярный инфильтрат, аппендикс визуализировать не удалось. Учитывая сохранение болевого синдрома, через неделю больному была проведена лапароскопическая аппендэктомия. Интраоперационно: слепая и подвздошная кишки без изменений, аппендикс не обнаружен даже после мобилизации илеоцекального угла. Было принято решение о конверсии. Червеобразный отросток и дивертикул Меккеля обнаружить не удалось. Брюшная полость ушита. В отправленных на гистологическое исследование парацекальных брыжеечных лимфатических узлах обнаружили наличие реактивной гиперплазии. Состояние ребенка улучшилось, через неделю он был выписан из стационара. При последующих осмотрах рецидивов боли не наблюдалось. Причиной клинических проявлений явился неспецифический мезентериальный лимфаденит [8].

Клинический пример 7

19-летняя девушка обратилась с жалобой на колющую боль в животе, которая первоначально лока-

лизовалась в околопупочной, а затем переместилась в правую подвздошную область [4]. Боль сопровождалась анорексией, тошнотой и двумя эпизодами рвоты без желчи. У больной не было лихорадки, нарушений перистальтики и мочеиспускания. Менструальный цикл был регулярным, последние месячные – 7 дней назад. В анамнезе у больной не было подобных болей, предшествующих операций на брюшной полости или травм. Лабораторный анализ крови: уровень лейкоцитов – $10,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов – 60%. Суммарная оценка по системе Альварado – 6 баллов. Было проведено УЗИ органов брюшной полости, которое показало наличие признаков острого аппендицита (увеличение диаметра аппендикса, периаппендикулярный выпот). Интраоперационно аппендикс не удалось обнаружить. Разрез был расширен, мобилизованы слепая кишка и проксимальная часть восходящей части ободочной кишки. Произведено тщательное исследование в подвздошной и ретроцекальной областях, подпеченочном и правом забрюшинном пространствах, в стенках слепой и восходящей ободочной кишки. Мезентериальная лимфаденопатия и воспаление дивертикула Меккеля, маточных труб и яичников были исключены. Констатировали агенезию аппендикса с синдромом неспецифической боли в животе. После операции больной были назначены антибиотики и анальгетики. Пациентка выписана на 4-е сут. после операции. Последующее наблюдение в течение 3-х мес. не выявило послеоперационных осложнений или рецидива боли. УЗИ органов брюшной полости также было без особенностей [4].

Клинический пример 8

В отделение общей хирургии по срочной помощи поступила больная, 59 лет, с жалобами на боли в правой подвздошной области в течение 20 ч [13]. При осмотре: локальная болезненность в правой подвздошной области, перитонеальные симптомы отрицательные, аппендикулярные симптомы сомнительные. При лабораторных исследованиях: лейкоцитоз, умеренное повышение СОЭ. Назначены спазмолитики, покой, динамическое наблюдение. В течение 12 ч состояние с умеренной положительной динамикой, однако затем отмечено резкое ухудшение – усиление болей, появление аппендикулярных и перитонеальных симптомов в правой подвздошной области. Больная транспортирована в операционную. Под спинальной анестезией разрезом по Волковичу-Дьяконову вскрыта брюшная полость, выделен из забрюшинного пространства и выведен в операционную рану обычного анатомического строения без явлений воспаления и инфильтрации купол слепой кишки – в области схождения трех кишечных лент червеобразный отросток не обнаружен. Операционный доступ расширен на 2 см в медиальном направлении, из окружающих тканей выделены проксимальный отдел восходящей

ободочной и терминальный отдел подвздошной кишки. При тщательной ревизии аппендикс не был обнаружен ни в просвете, ни в толще стенки кишки, ни в забрюшинном пространстве. Также не установлено никаких рубцовых изменений данной области, следов оперативного удаления червеобразного отростка. Отмечено увеличение до 2–3 см брыжеечных лимфатических узлов в правой подвздошной области. Произведены гемостаз, дренирование и послойное ушивание брюшной полости. В послеоперационном периоде после проведения антибактериальной, спазмолитической и обезболивающей терапии была отмечена выраженная положительная динамика. В удовлетворительном состоянии больная выписана на 7-е сут. [13].

Клинический пример 9

Пациентка, 28 лет, была госпитализирована бригадой скорой помощи с жалобами на боли в животе, лихорадку и рвоту [12]. Предшествовавших операций и травм брюшной полости в анамнезе у больной не было. Объективно: пульс – 95 в мин, температура – 38 °С, болезненность в правой подвздошной области, вздутие живота, перистальтика без особенностей. Лейкоцитоз – $13,0 \times 10^9/\text{л}$. УЗИ брюшной полости – без особенностей. Компьютерная томография с контрастированием выявила наличие 14-миллиметровой трубчатой структуры в правой подвздошной области с признаками воспаления. При открытой лапаротомии даже после расширения доступа, выполнения поиска в подпеченочной или илеоцекальной областях, ретроцекальных подсерозных отделах обнаружить аппендикс не удалось, другой патологии (кисты яичников, дивертикул Меккеля и др.) также не было выявлено. Повторный коллегиальный анализ дооперационной рентгенограммы показал отсутствие отклонений от нормы. Пациентка с диагнозом «неспецифическая боль в животе» была выписана домой с улучшением общего состояния на следующий день после операции. Наблюдение пациентки в течение 6 мес. после операции не выявило рецидива заболевания [12].

Клинический пример 10

Мужчина, 25 лет, обратился в отделение неотложной помощи с острой колющей болью в животе, длившейся 8 ч, которая переместилась в правую подвздошную область и сопровождалась тошнотой, единичным эпизодом рвоты [7]. У пациента в прошлом не выявлены операции на брюшной полости. При поступлении: пульс – 88 уд. в мин, температура – 38 °С. Количество лейкоцитов в крови – $7,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов – 85%. Суммарная оценка по системе Альварado – 7 баллов. Пациенту был поставлен диагноз «острый аппендицит». При интраоперационном тщательном поиске аппендикс и дивертикул Меккеля не были найдены. Лимфаденопатии также не наблюдалось. После операции пациент получал анти-

биотики и анальгетики. Компьютерная томография с внутривенным введением контраста на 3-и сут. после операции не выявила патологии в брюшной полости. На 4-е сут. пациент был выписан. Больной наблюдался после операции в течение года с выполнением ультразвукового исследования каждые 3 мес. Окончательный диагноз: врожденная агенезия или отсутствие червеобразного отростка, неспецифическая абдоминальная боль [7].

Таким образом, можно сделать следующие обобщающие выводы:

Врожденное отсутствие червеобразного отростка, по-видимому, не оказывает существенного влияния на функции организма [1].

Клинические проявления и симптомы, которые позволяют достоверно в предоперационном периоде поставить диагноз «агенезия аппендикса» в настоящее время не определены [1, 7, 16].

Несмотря на редкость встречаемости агенезии червеобразного отростка, данная анатомическая особенность должна учитываться при подозрении на острый аппендицит во избежание хирургического вмешательства [2].

Несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности балльной системы Альварado, достигающие 78 и 100% соответственно [2], при уровне баллов до 7 нужно более внимательно оценивать результаты ультразвукового исследования и компьютерной томографии брюшной полости, позволяющие подтвердить или исключить патологию [4, 7].

Несмотря на чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике аппендицита (75–90 и 86–95%); КТ – 96 и 91% соответственно [4, 10, 17], их эффективность далека от совершенства (например, в хирургии детского возраста в 34% случаев червеобразные отростки не удается визуализировать [10]).

Диагноз агенезии во всех наблюдениях был выставлен интраоперационно [4].

При проведении операции диагноз «агенезия червеобразного отростка» можно выставить только после тщательного осмотра места слияния *taenia coli* [4, 13], пальпации слепой кишки, позволяющей исключить инвагинацию аппендикса [4]; выполнения мобилизации слепой кишки с дистальным отделом подвздошной кишки и проксимальной частью восходящей ободочной кишки и внимательного обследования подвздошно-ободочной области [13]; исключения ретроцекального, ретроперитонеального, субсерозного, подпеченочного, интрамурального и других атипичных положений отростка [2, 13], дэкстрапозиции органов [13].

При отсутствии аппендикса необходимо исключить другую патологию органов брюшной полости и малого таза [13], в том числе мезентериальную

лимфаденопатию, воспаление дивертикула Меккеля, маточных труб, яичников и др. [2].

При диагностике агенезии червеобразного отростка необходимо исключить признаки его атрофии или удаления: рубец от предыдущей операции, любые остаточные ткани или тяжи [1].

При обнаружении лимфоаденопатии в виде одного или нескольких измененных лимфатических узлов при отсутствии другой патологии, признаков гнойного воспаления, показаны их эксцизионная биопсия, проведение консервативного лечения [13, 17].

При установлении диагноза «агенезия червеобразного отростка» клиническая эффективность была подтверждена проведением антибактериальной, спазмолитической и противовоспалительной терапии [17].

В послеоперационном периоде рекомендовано проведение динамического наблюдения за пациентом в течение года после операции с проведением УЗИ каждые 3 мес. с целью исключения другой патологии.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: А.А. Андреев, А.А. Глухов

Обзор публикаций: все авторы

Сбор, анализ и интерпретация данных: А.А. Андреев, А.В. Горлунов

Подготовка и редактирование текста: А.А. Андреев, А.Ю. Лаптиева, А.П. Остроушко

Утверждение окончательной версии: А.А. Андреев, А.А. Глухов

Author contributions

Concept and design: Andreev, Glukhov

Literature review: All authors

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Andreev, Gorlunov

Manuscript drafting and revising: Andreev, Laptiyova, Ostroushko

Final approval of the version to be published: Andreev, Glukhov

Литература/References

1. Hammood ZD, Salih AM, Mahal LA, Yas YT, Ghaleb HA, Kamad FH. Agenesis of vermiform appendix; a case report with literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2021;87:106364. PMID: 34562720. PMCID: PMC8473660. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106364>
2. Ghali MS, Saleem N, Khalaf MH, et al. Congenital absence of appendix: a rare condition that could result in severe complications-a review of literature. *J Surg Case Rep.* 2023;2023(12):rjad661. PMID: 38111487. PMCID: PMC10725790. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjad661>
3. Salim A, Moazzam Z, Ashraf A, Dogar SA, Qazi SH. Congenital absence of the appendix in a child with malrotation. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports.* 2020;60:101530. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2020.101530>
4. Yohannes B, Abebe K. Appendiceal Agenesis: a very rare intraoperative diagnosis - a case report. *Int Med Case Rep J.* 2021;14:233–236. PMID: 33859503. PMCID: PMC8043782. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S309192>
5. Elias EG, Hults R. Congenital absence of vermiform appendix. *Arch Surg.* 1967;95(2):257–258. PMID: 16097296. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1967.01330140095022>
6. Chèvre F, Gillet M, Vuilleumier H. Agenesis of the vermiform appendix. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2000;10(2):110–112. PMID: 10789585.

7. Shah TA. A 25-year-old male with appendicular agenesis: A case report and literature review. *J Taibah Univ Med Sci.* 2016;12(1):75–77. PMID: 31435216. PMCID: PMC6694978. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2016.02.003>

8. Tripathy BB. Congenital absence of appendix: a surgeon's dilemma during surgery for acute appendicitis. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2016;21(4):199–201. PMID: 27695217. PMCID: PMC4980886. <https://doi.org/10.4103/0971-9261.186555>

9. Giron F, Rey Chaves CE, Rodríguez ML, Conde D, Venegas D, Arango A. Appendicular agenesis as an unusual intraoperative finding in acute abdomen: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2022;90:106740. PMID: 34974355. PMCID: PMC8728466. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106740>

10. Савастюк А.Е., Давыдова Л.А. Морфологические и топографические особенности червеобразного отростка у детей. *Молодой ученый.* 2021;(44):40–46.

Savastsiuk AE, Davydova LA. Morphological features of the vermiform appendix in children. *Molodoi uchenyi.* 2021;(44):40–46. (In Russ.).

11. Morgagni G, Lancisi GM, Volpi GB. *Adversaria anatomica omnia (Quorum tria posteriora nunc primum prodeunt) Novis pluribus aereis tabulis, & universali accuratissimo indice ornata. Opus nunc vere absolutum, inventis, & innumeris observationibus, ac monitis refertum, quibus universa humani corporis anatome, & ... res medica, & chirurgica admodum illustrantur.* 1719. (In Latin).

12. Sedik A, Al-Dawoodi T, Elhoushy S. Appendicular agenesis: a case report. *International Surgery Journal.* 2018;5(3):1121–1123.

13. Глухов А.А., Андреев А.А., Горлунов А.В. и др. Клинический случай отсутствия червеобразного отростка. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2022;15(2):162–164. <https://doi.org/10.18499/2070-478x-2022-15-2-162-164>

Glukhov AA, Andreev AA, Gorlunov AV, et al. Clinical case of absence of the appendix. *Journal of Experimental and Clinical Surgery.* 2022;15(2):162–164. (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2070-478x-2022-15-2-162-164>

14. Vincent MV, Doyle A, Bernstein S, Jackman S. Absence of the appendix discovered during childhood. *Springerplus.* 2014;3:522. PMID: 25279313. PMCID: PMC4166596. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-522>

15. Zetina-Mejía CA, Alvarez-Cosío JE, Quillo-Olvera J. Congenital absence of the cecal appendix. Case report. *Cir Cir.* 2009;77(5):407–410. PMID: 19944032.

16. Nissler V, Fleischmann J, Hümmer HP, Knorr C. Agenesis of the vermiform appendix. *J Pediatr Surg.* 2012;47(6):1302–1303. PMID: 22703811. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.03.050>

17. Ghali MS, Saleem N, Khalaf MH, et al. Congenital absence of appendix: a rare condition that could result in severe complications-a review of literature. *J Surg Case Rep.* 2023;2023(12):rjad661. PMID: 38111487. PMCID: PMC10725790. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjad661>

Сведения об авторах

Андреев Александр Алексеевич, д. м. н., профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (Воронеж, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8215-7519>

Глухов Александр Анатольевич, д. м. н., заведующий кафедрой общей и амбулаторной хирургии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (Воронеж, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9675-7611>

Горлунов Александр Васильевич, к. м. н., заместитель главного врача по хирургической помощи, Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10 (Воронеж, Россия). <https://orcid.org/0009-0007-7360-7814>

Лаптёва Анастасия Юрьевна, ассистент кафедры общей и амбулаторной хирургии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (Воронеж, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3307-1425>

Остроушко Антон Петрович, к. м. н., доцент кафедры общей и амбулаторной хирургии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (Воронеж, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3656-5954>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Alexander A. Andreev, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh State

Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8215-7519>

Alexander A. Glukhov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9675-7611>

Alexander V. Gorlunov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care, Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 10 (Voronezh, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0007-7360-7814>

Anastasia Yu. Laptiyova, Assistant Professor at the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3307-1425>

Anton P. Ostroushko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3656-5954>

Conflict of interest: none declared.



Artificial Intelligence With Neural Network Algorithms in Pediatric Astrocytoma Diagnosis: A Systematic Review

©Floresya K. Farmawati¹, Della W.A. Nurwakhid², Tifani A. Pradhea³, Rayyan Fitriasa⁴,
Hutami H. Arrahmi⁵, Muhana F. Ilyas¹, Fadhilah T. Nur^{1*}

¹ Sebelas Maret University, Surakarta, Indonesia

² Brawijaya University, Malang, Indonesia

³ Tanjungpura University, Pontianak, Indonesia

⁴ YARSI University, Jakarta, Indonesia

⁵ Trisakti University, Jakarta, Indonesia

* Fadhilah T. Nur, Sebelas Maret University, Jalan Ir. Sutami 36 Kentingan, Jebres, Surakarta, Central Java 57126, Indonesia, fadhilahtia@staff.uns.ac.id

Received: November 11, 2024. Received in revised form: November 15, 2024. Accepted: January 14, 2025.

Abstract

Background: Astrocytoma is a common pediatric brain tumor that poses a significant health burden. Recent advancements in artificial intelligence (AI), particularly neural network algorithms, have been studied for their precision and efficiency in medical diagnostics via effectively analyzing imaging data to identify patterns and anomalies.

Objective: To systematically review AI-based diagnostic tools with neural network algorithms' methodologies, sensitivities, specificities, and potential clinical integration for pediatric astrocytoma, providing a consolidated perspective on their overall performance and impact on clinical decision-making.

Methods: As per PRISMA 2020 guidelines, we conducted a comprehensive search in PubMed, Scopus, and ScienceDirect on February 5, 2024. The search strategy was guided by a PECO question focusing on pediatric astrocytoma diagnosis using AI algorithms vs computed tomography or magnetic resonance imaging (MRI). Keywords were terms related to AI and neural network algorithms. We included studies analyzing the diagnostic accuracy of AI-based methods in cases of pediatric astrocytoma (World Health Organization grades 1-3), with no restrictions on a publication year or country. We excluded papers written in languages other than English or Bahasa Indonesia and nonhuman studies. Data was assessed using the Effective Public Health Practice Project tool.

Results: Of 454 articles screened, 6 met inclusion criteria. These studies varied in design, location, and sample size, ranging from 10 to 135 subjects. The AI methods showed high sensitivity and specificity, often surpassing traditional radiological techniques. Notably, neural network algorithms using 3-dimensional MRI demonstrated improved accuracy compared with 2-dimensional MRI (96% vs 77%). The AI models exhibited performance levels comparable to or exceeding that of expert radiologists, with metrics such as tumor classification accuracy of 92% and high values of the area under the receiver operating characteristic curve.

Conclusions: AI with neural network algorithms shows significant promise in enhancing accuracy of pediatric astrocytoma diagnosis. The studies reviewed indicate that these advanced methods can achieve superior sensitivity and specificity compared with conventional diagnostic techniques. Integrating AI into clinical practice could substantially improve diagnostic precision and patient outcomes.

Keywords: artificial intelligence, astrocytoma, diagnosis, neural networks, pediatrics

Cite this article as: Farmawati FK, Nurwakhid DWA, Pradhea TA, et al. Artificial intelligence with neural network algorithms in pediatric astrocytoma diagnosis: a systematic review. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):93–100. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-93-100>

Искусственный интеллект с алгоритмами нейронной сети в диагностике астроцитомы у детей: систематический обзор

©Ф.К. Фармавати¹, Д.В.А. Нурвахид², Т.А. Прадхеа³, Р. Фитриаса⁴, Х.Х. Аррахми⁵, М.Ф. Ильяс¹, Ф.Т. Нур^{1*}

¹ Университет «Одиннадцатое марта», Суракарта, Индонезия

² Университет Бравиджая, Маланг, Индонезия

³ Университет Танджунгпура, Понтианак, Индонезия

⁴ Университет ЯРСИ, Джакарта, Индонезия

⁵ Университет Трисакти, Джакарта, Индонезия

* Ф.Т. Нур, Университет «Одиннадцатое марта», Джалан Ир. Сутами 36 Кентинган, Джебрес, Суракарта, Центральная Ява 57126, Индонезия, fadhilahtia@staff.uns.ac.id

Поступила в редакцию 11 ноября 2024 г. Исправлена 15 ноября 2024 г. Принята к печати 14 января 2025 г.



Резюме

Актуальность: Астроцитомы представляют собой распространенный вид опухолей головного мозга у детей и является существенной проблемой для здравоохранения. Последние достижения в области искусственного интеллекта (ИИ), в частности, алгоритмов нейронных сетей, изучаются на предмет точности и эффективности в медицинской диагностике посредством эффективного анализа данных визуализационных исследований для выявления закономерностей и аномалий.

Цель: Провести систематический обзор диагностических инструментов на основе ИИ с методологией, чувствительностью, специфичностью алгоритмов нейронных сетей, а также изучить вопрос потенциального внедрения в клиническую практику для диагностики астроцитомы у детей. Таким образом, можно получить представление об их общей эффективности и влиянии на принятие клинических решений.

Методы: Согласно рекомендациям PRISMA 2020, 5 февраля 2024 г. был проведен обширный поиск в PubMed, Scopus и ScienceDirect. Стратегия поиска основывалась на вопросе ПЕКО, посвященном сравнению КТ- и МРТ-диагностики астроцитомы у детей с помощью алгоритмов ИИ. Ключевые слова составляли термины, относящиеся к ИИ и алгоритмам нейронных сетей. В обзор были включены исследования, анализировавшие точность диагностики методов на основе ИИ у детей с астроцитомой (1–3 степени по классификации ВОЗ). Ограничений по году или стране публикации не было. Из обзора были исключены исследования, опубликованные на языках, отличных от английского и индонезийского, а также исследования без участия людей. Качество данных оценивали с помощью инструмента Effective Public Health Practice Project.

Результаты: Из 454 отобранных статей критериям включения соответствовали 6. Данные исследования различались по дизайну, месту проведения и размеру выборки (от 10 до 135 человек). Диагностическая эффективность методов ИИ показала высокую чувствительность и специфичность, часто превосходящую традиционные рентгенологические методы. Примечательно, что алгоритмы нейронных сетей с использованием 3D-MPT продемонстрировали более высокую точность (96%) по сравнению с 2D-MPT (77 %). Модели ИИ показали уровень эффективности, сопоставимый с экспертами-рентгенологами или превосходящий их уровень, причем точность классификации опухолей составила 92%, а значения AUROC были высокими.

Заключение: ИИ с алгоритмами нейронных сетей демонстрирует значительные перспективы в повышении точности диагностики астроцитомы у детей. Исследования показывают, что данные передовые методы могут обеспечить более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с традиционными. Внедрение ИИ в клиническую практику может существенно повысить точность диагностики и улучшить результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: искусственный интеллект, астроцитома, диагностика, нейронные сети, педиатрия

Цитировать: Фармавати Ф.К., Нурвахид Д.В.А., Прадхеа Т.А. и др. Искусственный интеллект с алгоритмами нейронной сети в диагностике астроцитомы у детей: систематический обзор. *Инновационная медицина Кубани.* 2025;10(1):93–100. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-93-100>

Introduction

Astrocytoma is one of the most common types of pediatric brain tumor with a significant burden. It arises from star-shaped glial cells known as astrocytes or astrogliosis and can develop anywhere in the brain and spinal cord.^{1,2} Among different brain and central nervous system tumors, pediatric astrocytomas account for 40% to 50%, making them one of the most diagnosed solid tumors in children.³ Children can develop astrocytoma at any age, with boys and girls equally affected as well as minimal racial differences have been found.⁴ Most reported cases of pediatric astrocytoma are low-grade and account for more than 85% of all reported cases. In contrast, high-grade cases account for 12% to 15% of all reported cases. Although the 5-year survival rate for low-grade pediatric astrocytoma is favorable, ranging between 80% and 97%, the median survival for high-grade pediatric astrocytoma is devastatingly low, with a survival rate of less than 20%.⁵

In recent years, artificial intelligence (AI) has brought promising advancements in medical diagnostics.^{6–8} Specifically, AI applications have shown significant potential in increasing diagnostic precision and efficiency and improving patient outcomes.^{9–12} Automated image analysis and machine learning techniques support clinical decision-making by reducing the variability caused by human visual perception.¹³ Convolutional neural networks (CNN) have emerged among these AI technologies as effective tools for diagnosing complex medical

conditions.^{14–16} Inspired by the human visual cortex's structure and operation, CNNs are designed expressly to handle and analyze both structured and unstructured data with a grid-like architecture, such as sequences and images. These networks consist of convolutional, pooling, and fully-connected layers, making them especially powerful in medical imaging.^{17–19}

Previous research on AI neural network algorithms in diagnosing pediatric astrocytoma has yielded varied results. Arle et al (1997) provided early insights into diagnostic accuracy of neural networks, showing promising but limited results.²⁰ Subsequently, Bidiwala et al (2004) expanded on this by comparing different imaging modalities and their integration with neural networks, revealing variability in sensitivity and specificity.²¹ Fetit et al (2015) demonstrated a significant improvement in diagnostic accuracy using 3-dimensional (3D) magnetic resonance imaging (MRI) analysis compared with 2-dimensional (2D) methods.²² Grist et al (2020) assessed the performance of neural networks with MRI parametric analysis, highlighting mixed outcomes across different features.²³

Our systematic review aims to comprehensively evaluate the role of AI-based applications as diagnostic tools in pediatric astrocytoma cases. This review delves into the methodologies employed by various AI-based diagnostic tools, their reported sensitivities and specificities, and their potential integration into existing clinical workflows. This study contributes valuable insights to the evolving

discourse on AI applications in pediatric neuro-oncology, with the ultimate goal of informing future research directions and influencing clinical practices for the benefit of young patients facing challenges of astrocytoma.

Methods

This systematic review was performed based on the PRISMA 2020 guideline.²⁴ The search was conducted on February 5, 2024, in international databases, including PubMed and Scopus. The study protocol has been registered on the International Prospective Register for Systematic Review (Registry No. CRD42024508890).

Search Strategy

We formulated a PECO question as follows: population (pediatric patients with astrocytoma); exposure (diagnosing via AI application using neural network algorithms); comparison (computed tomography [CT] or MRI scans); outcome (diagnostic accuracy, specificity, and sensitivity). The keywords used were related to AI and algorithms (Table 1). Including all AI-related algorithms in the keyword search ensures that the study captures papers that may focus on neural networks in the full text, even if they do not explicitly mention them in the title or abstract. This approach is also crucial in the rapidly evolving field of AI, where new terms and hybrid methods frequently emerge. Subsequently, we conducted a systematic search to collect relevant research, followed by a manual search of the references cited in the included studies to prevent pertinent missing publications.

Eligibility Criteria

The inclusion criteria were all studies analyzing specificity and sensitivity of AI-based applications using neural network algorithms for diagnosing pediatric astrocytoma (World Health Organization grades 1-3) were included in the study. No restrictions were placed on a year and country of publication. Studies written in languages other than English or Bahasa Indonesia were excluded, and their full texts were not retrieved. Nonhuman studies were also excluded.

Selection Process

Four reviewers (DWAN, TAP, RF, and HHA) independently screened titles and abstracts to identify possibly relevant studies during selection. Then, full-text papers were found and evaluated for eligibility using the inclusion and exclusion criteria. Any disagreements among the reviewers were handled through mutual discussion and then with the consensus of the fifth reviewer (FKF).

Quality Assessment

The Effective Public Health Practice Project (EPHPP) was utilized to evaluate the studies' quality.²⁵ We used 6 criteria: selection bias, study design, confounders, blinding, data collection techniques, and withdrawals or dropouts. There were 2 questions for each criterion—a total of 14—apart from the “study design” component, which contained 4 questions (in case of a randomized clinical trial). The rate (weak, moderate, and strong) represented the outcome of each criterion. The study's global rating (weak, moderate, and strong) was then determined by considering the rates of all the 6 criteria. Four reviewers (DWAN, TAP, RF, and HHA) blindly and independently assessed the quality of the studies. Any discrepancies across all the reviews were resolved by discussion with the fifth reviewer (FKF).

Data Analysis

The data analysis in this systematic review involved narrative synthesis of the findings from the included studies. The data extracted included the author, year of publication, study location, study design, sample size, diagnostic method used, and comparative aspects of these methods. Specifically, we summarized the diagnostic accuracy outcomes reported in each study, encompassing sensitivity, specificity, positive predictive (PPV) and negative predictive values (NPV).

Results

Study Selection

In the initial search using keywords across the 3 databases, a total of 454 articles were identified: PubMed

Table 1
The keywords used for the search strategy
Таблица 1

Ключевые слова, использованные в стратегии поиска

Databases	Keywords
PubMed and Scopus	(“artificial intelligence” OR “computational intelligence” OR “computer reasoning” OR “computer vision systems” OR “knowledge acquisition” OR “knowledge representation” OR “machine intelligence” OR “machine learning” OR “computer heuristics” OR “expert systems” OR “deep learning” OR “natural language processing” OR “computational neural networks” OR “robotics”) AND (“astrocytoma” OR “astroglioma” OR “oligoastrocytoma” OR “pleomorphic xanthoastrocytomas” OR “astrocytic glioma” OR “subependymal glioma” OR “mixed oligodendroglioma-astrocytoma” OR “oligodendroglioma”) AND (pediatric* OR pediatric* OR child* OR infant OR newborn OR congenital)
ScienceDirect	(“artificial intelligence” OR “machine learning” OR “computational neural networks”) AND (“astrocytoma”) AND (“paediatric” OR “pediatric”)

(88 articles), Scopus (119 articles), and ScienceDirect (247 articles). Following the identification and screening steps for duplicates, 49 duplicated articles were removed, leaving 405 articles. A subsequent screening based on titles and abstracts led to the exclusion of 380 articles, resulting in 25 remaining articles. Full-text reading and assessment based on the eligibility criteria were then conducted, leading to the exclusion of 19 articles: 12 articles were not specific to pediatric cases; 5 did not use neural network algorithms, and 2 were not diagnostic studies. Finally, 6 articles were included in our study. The PRISMA flow diagram of study selection is presented in Figure 1.

Study Characteristics

The included studies exhibited a range of designs, study locations, sample sizes, and diagnostic methods for evaluating AI neural network algorithms in diagnosing pediatric astrocytoma (Table 2). These studies employed cross-sectional and prospective cohort designs and were conducted in the USA and UK, with sample sizes ranging from 10 to 135 subjects. Diagnostic approaches varied, including comparisons of AI with neural network algorithms against traditional methods such as neuroradiologic assessments, CT and MRI scans. The outcomes assessed included several metrics: specificity, sensitivity, PPV, NPV, and overall accuracy. The 6 studies were assessed using the EPHPP tool, with most being rated overall weak due to methodological issues, particularly in the study design (D2), confounder control (D3), blinding (D4), as well as withdrawals and dropouts (D6). Only

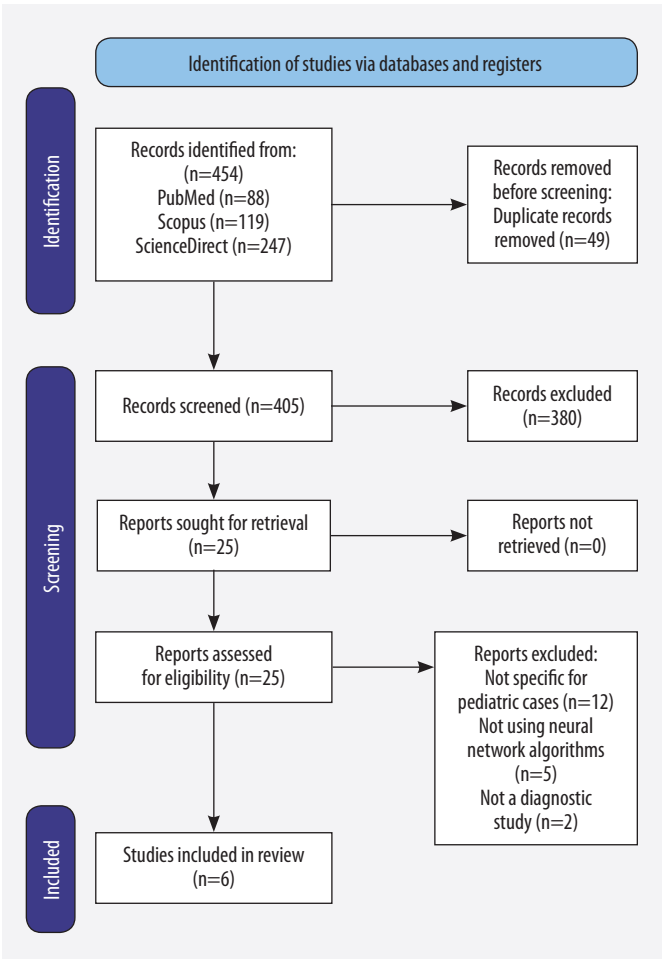


Figure 1. PRISMA flow diagram of study selection
Рисунок 1. Блок-схема PRISMA

Table 2
Characteristics of all included studies

Таблица 2
Характеристика всех включенных исследований

No.	Author (year)	Country	Study design	Total subjects	Index test	Reference standard/ comparison	Outcomes assessed
1	Arle et al ²⁰ (1997)	USA	Cross-sectional	10	AI with a neural network algorithm	Neuroradiologist	Specificity, sensitivity, PPV, NPV
2	Bidiwala et al ²¹ (2004)	USA	Cross-sectional	14-33	AI with a neural network algorithm	CT/MRI+Neuroradiologist	Sensitivity, specificity, PPV
3	Fetit et al ²² (2015)	UK	Prospective cohort	20	AI with a neural network algorithm (2D vs 3D)	MRI	Accuracy, sensitivity, specificity
4	Grist et al ²³ (2020)	UK	Prospective cohort	22	AI with a neural network algorithm	MRI	Accuracy
5	Orphanidou-Vlachou et al ²⁷ (2014)	UK	Cross-sectional	14	Probabilistic neural networks	MRI	Sensitivity, specificity
6	Quon et al ²⁶ (2020)	USA	Prospective cohort	135	AI with a neural network algorithm	MRI+Neuroradiologist	Accuracy

Note: 2D/3D, 2-/3-dimensional; AI, artificial intelligence; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value

Прим.: 2D/3D – двух-/трехмерный; AI – искусственный интеллект; CT – компьютерная томография; MRI – магнитно-резонансная томография; NPV – отрицательная прогностическая ценность; PPV – положительная прогностическая ценность

Study	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Overall
Arle et al., 1997	-	×	×	-	+	×	×
Bidiwala et al., 2004	-	×	+	×	+	×	×
Fetit et al., 2015	-	-	×	×	+	+	×
Grist et al., 2020	-	-	×	-	+	×	×
Orphanidou-Vlachou et al., 2014	-	×	×	-	+	×	×
Quon et al., 2020	+	-	-	-	+	+	+

Figure 2. Results of quality assessment
Рисунок 2. Результаты оценки качества

1 study (Quon et al.²⁶ 2020) achieved a strong overall score rating. The entire results of the quality assessment are visualized in Figure 2.

Discussion

The accurate and early diagnosis of astrocytoma in pediatric patients is crucial for effective treatment and improved outcomes. The advent of AI and neural network algorithms presents a promising avenue for enhancing diagnostic accuracy. Among the studies reviewed, Fetit et al (2015) demonstrated the highest diagnostic accuracy with 3D MRI analysis using neural networks, achieving 96% accuracy compared with 77% for 2D analysis.²² This highlights the critical role of advanced imaging techniques in maximizing AI performance. Quon et al (2020) reported tumor classification accuracy of 92%, an F1 score of 0.80, and area under the receiver operating characteristic curve exceeding 0.99, indicating that their neural network model performed comparably to, or better than, some radiologists.²⁶

Similarly, Orphanidou-Vlachou et al (2014) showed that probabilistic neural network analysis on T1- and T2-weighted images achieved high sensitivity (90.5%-95.2%) and specificity (96.2%-98.7%), significantly outperforming conventional radiology.²⁷ In contrast, Bidiwala et al (2004) found that combining CT and MRI yielded a specificity of 94.1% and a sensitivity of 66.7%, demonstrating the benefits of integrating multiple imaging modalities.²¹ Grist et al (2020) reported maximum diagnostic accuracy of 75% with univariate features, underscoring the need for optimal feature selection.²³ Arle et al (1997) achieved a sensitivity of 70% and a specificity of 75%, marking an early but less advanced stage of neural network performance.²⁰ Overall, AI and neural network algorithms show substantial promise in improving diagnostic tools for pediatric astrocytoma, offering more accurate and reliable diagnoses as these technologies evolve.

Comparing our results with those from other AI approaches, we observed notable differences in diagnostic

performance. In our study the highest accuracy, achieved with 3D MRI neural network analysis at 96%, surpasses Gutierrez et al's accuracy of 0.914 with support vector machines (SVM),²⁸ indicating superior performance with advanced imaging techniques. Additionally, it exceeds Li et al's accuracy of 0.8775 and area under the curve of 0.8646 using SVMs,²⁹ as well as Zarinabad et al's combined SVM, random forest, and linear discriminant analysis accuracy of 0.86.³⁰ Furthermore, it outperformed Zhou et al's general linear model, which, despite high area under the curve of 0.92, had a lower accuracy of 0.74.³¹ However, several other diagnostic studies did not show significant differences; some demonstrated lower performance.

AI, particularly deep learning (DL) techniques, especially using neural network algorithms, has revolutionized medical imaging diagnostics by automating feature extraction and improving accuracy. It shows superior results compared with other algorithms. Traditional machine learning (ML) methods often require manual feature extraction and extensive tuning.³² Subsequently, DL models may also possibly handle large datasets efficiently. Transfer learning further enhances DL by enabling fine-tuning of pretrained models for specific tasks, reducing the need for extensive labeled datasets.^{33,34} In addition, DL algorithms can automatically extract relevant features from MRI scans, correct artifacts, and facilitate precise tumor localization and segmentation.^{34,35} Finally, unlike ML algorithms, which are more labor-intensive and prone to human error, DL provides superior accuracy and efficiency in complex tasks, such as brain tumor segmentation and classification.^{32,33}

Integrating AI and neural network algorithms into clinical practice could revolutionize diagnostic workflows and protocols. By providing more accurate and reliable diagnoses, these technologies have the potential to significantly improve patient outcomes through early detection and intervention. Clinicians and radiologists could leverage AI tools to complement their expertise, leading

to more informed decision-making. However, successful implementation would require comprehensive training for health care professionals to use these advanced systems effectively. Subsequently, deploying AI systems in clinical settings comes with several challenges. Technical and infrastructural requirements, such as advanced computing capabilities and secure data management systems, are essential for the effective use of AI. Regulatory and ethical considerations also play a crucial role, as AI in health care must adhere to strict standards to ensure patient safety and privacy. Furthermore, continuous validation and updates of AI algorithms are necessary to maintain their accuracy and relevance in a rapidly evolving medical landscape.

Study Limitations and Future Recommendations

Despite the promising results, the current body of research has notable limitations. The studies included in this review varied widely in design and sample sizes, which may affect generalizability of the findings. Additionally, geographic representation was primarily limited to the USA and UK, suggesting the need for broader, more inclusive studies. There was also a lack of uniformity in diagnostic tools and methods across the studies, complicating direct comparisons.

Future research should focus on larger, more diverse cohort studies to validate the findings of this review. There is a need to explore the application of AI algorithms in various clinical settings and among different populations to ensure broad applicability. Developing standardized protocols for AI-based diagnostic tools would facilitate more consistent and reliable implementation. Long-term studies assessing the impact of AI on patient outcomes and health care costs are essential to fully understand these technologies' benefits and potential drawbacks. Moreover, the practicality of implementing such advanced AI technologies remains inconclusive in developing countries like Indonesia, where resource limitations may impact the feasibility and effectiveness of these innovations.

Conclusions

This systematic review highlights the promising potential of AI and neural network algorithms in diagnosing pediatric astrocytoma. The studies consistently show that AI-based methods can achieve high diagnostic accuracy, often surpassing traditional radiological techniques. Specifically, 3D MRI analysis and probabilistic neural networks analysis demonstrated significant improvements in sensitivity and specificity. Furthermore, neural network algorithms provided reliable tumor classification, with performance comparable to or exceeding that of expert radiologists in certain instances. These findings suggest that integrating AI and neural networks into clinical practice could enhance precision and reliability of pediatric astrocytoma diagnosis, ultimately improving patient outcomes. However, further research with larger, more

diverse cohorts is needed to confirm these results and facilitate broader clinical application.

Author contributions

Concept and design: All authors

Acquisition, analysis, and interpretation of data: All authors

Manuscript drafting and reviewing: All authors

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: все авторы

Сбор, анализ и интерпретация данных: все авторы

Подготовка и редактирование текста: все авторы

Литература/References

1. Konovalov NA, Asyutin DS, Shayhaev EG, Kaprovoy SV, Timonin SY. Molecular biomarkers of brain and spinal cord astrocytomas. *Acta Naturae*. 2019;11(2):17–27. PMID: 31413876. PMCID: PMC6643348. <https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-2-17-27>
2. Kapoor M, Gupta V. Astrocytoma. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. PMID: 32644468.
3. Ostrom QT, Price M, Ryan K, et al. CBTRUS statistical report: pediatric brain tumor foundation childhood and adolescent primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol*. 2022;24(Suppl 3):iii1–iii38. PMID: 36066969. PMCID: PMC9447434. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac161>
4. Mo Z, Xin J, Chai R, Woo PYM, Chan DTM, Wang J. Epidemiological characteristics and genetic alterations in adult diffuse glioma in East Asian populations. *Cancer Biol Med*. 2022;19(10):1440–1459. PMID: 36350002. PMCID: PMC9630523. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0418>
5. Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, Leary S, Witt H, Gottardo NG. Pediatric brain tumors: innovative genomic information is transforming the diagnostic and clinical landscape. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2986–2998. PMID: 26304884. PMCID: PMC4567701. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.9217>
6. Al-Antari MA. Artificial intelligence for medical diagnostics-existing and future AI technology!. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):688. PMID: 36832175. PMCID: PMC9955430. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040688>
7. Alowais SA, Alghamdi SS, Alsuhbany N, et al. Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. *BMC Med Educ*. 2023;23(1):689. PMID: 37740191. PMCID: PMC10517477. <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04698-z>
8. Al-Antari MA. Advancements in artificial intelligence for medical computer-aided diagnosis. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(12):1265. PMID: 38928680. PMCID: PMC11202700. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14121265>
9. Hu Z, Tang J, Wang Z, Zhang K, Zhang L, Sun Q. Deep learning for image-based cancer detection and diagnosis – a survey. *Pattern Recognition*. 2018;83:134–149. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2018.05.014>
10. Levine AB, Schlosser C, Grewal J, Coope R, Jones SJM, Yip S. Rise of the machines: advances in deep learning for cancer diagnosis. *Trends Cancer*. 2019;5(3):157–169. PMID: 30898263. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.02.002>
11. Habuza T, Navaz AN, Hashim F, et al. AI applications in robotics, diagnostic image analysis and precision medicine: current limitations, future trends, guidelines on CAD systems for medicine. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2021;24:100596. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100596>
12. Khalifa M, Albadaawy M. AI in diagnostic imaging: revolutionising accuracy and efficiency. *Computer Methods and*

Programs in Biomedicine Update. 2024;5:100146. <https://doi.org/10.1016/j.cmpbup.2024.100146>

13. Ho CWL, Soon D, Caals K, Kapur J. Governance of automated image analysis and artificial intelligence analytics in health-care. *Clin Radiol*. 2019;74(5):329–337. PMID: 30898383. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.02.005>

14. Dai L, Zhou M, Liu H. Recent applications of convolutional neural networks in medical data analysis. In: Hassan A, Prasad VK, Bhattacharya P, Dutta P, Damaševičius R, eds. *Federated Learning and AI for Healthcare 5.0*. IGI Global; 2023:119–131. <https://doi.org/10.4018/979-8-3693-1082-3.ch007>

15. Mohammed FA, Tune KK, Assefa BG, Jett M, Muhie S. Medical image classifications using convolutional neural networks: a survey of current methods and statistical modeling of the literature. *Machine Learning and Knowledge Extraction*. 2024;6(1):699–736. <https://doi.org/10.3390/make6010033>

16. Desai YK, Jadhav T, Nirmal S, et al. Diagnosis of medical images using convolutional neural networks. *Journal of Electrical Systems*. 2024;20(6s):2371–2376. <https://doi.org/10.52783/jes.3220>

17. Li Q, Cai W, Wang X, Zhou Y, Feng DD, Chen M. Medical image classification with convolutional neural network. In: *2014 13th International Conference on Control Automation Robotics & Vision (ICARCV)*. IEEE; 2014:844–848. <https://doi.org/10.1109/icarcv.2014.7064414>

18. Yu H, Yang LT, Zhang Q, Armstrong D, Deen MJ. Convolutional neural networks for medical image analysis: state-of-the-art, comparisons, improvement and perspectives. *Neurocomputing*. 2021;444:92–110. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2020.04.157>

19. Sarvamangala DR, Kulkarni RV. Convolutional neural networks in medical image understanding: a survey. *Evol Intell*. 2022;15(1):1–22. PMID: 33425040. PMCID: PMC7778711. <https://doi.org/10.1007/s12065-020-00540-3>

20. Arle JE, Morriss C, Wang ZJ, Zimmerman RA, Phillips PG, Sutton LN. Prediction of posterior fossa tumor type in children by means of magnetic resonance image properties, spectroscopy, and neural networks. *J Neurosurg*. 1997;86(5):755–761. PMID: 9126888. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.5.0755>

21. Bidiwala S, Pittman T. Neural network classification of pediatric posterior fossa tumors using clinical and imaging data. *Pediatr Neurosurg*. 2004;40(1):8–15. PMID: 15007223. <https://doi.org/10.1159/000076571>

22. Fetit AE, Novak J, Peet AC, Arvanitis TN. Three-dimensional textural features of conventional MRI improve diagnostic classification of childhood brain tumours. *NMR Biomed*. 2015;28(9):1174–1184. PMID: 26256809. <https://doi.org/10.1002/nbm.3353>

23. Grist JT, Withey S, MacPherson L, et al. Distinguishing between paediatric brain tumour types using multi-parametric magnetic resonance imaging and machine learning: a multi-site study. *Neuroimage Clin*. 2020;25:102172. PMID: 32032817. PMCID: PMC7005468. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102172>

24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. PMID: 33782057. PMCID: PMC8005924. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

25. Thomas BH, Ciliska D, Dobbins M, Micucci S. A process for systematically reviewing the literature: providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2004;1(3):176–184. PMID: 17163895. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2004.04006.x>

26. Quon JL, Bala W, Chen LC, et al. Deep learning for pediatric posterior fossa tumor detection and classification: a multi-institutional study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(9):1718–1725. PMID: 32816765. PMCID: PMC7583118. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6704>

27. Orphanidou-Vlachou E, Vlachos N, Davies NP, Arvanitis TN, Grundy RG, Peet AC. Texture analysis of T1 - and T2 -weighted MR images and use of probabilistic neural network to discriminate posterior fossa tumours in children. *NMR Biomed*. 2014;27(6):632–639. PMID: 24729528. PMCID: PMC4529665. <https://doi.org/10.1002/nbm.3099>

28. Rodriguez Gutierrez D, Awwad A, Meijer L, et al. Metrics and textural features of MRI diffusion to improve classification of pediatric posterior fossa tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(5):1009–1015. PMID: 24309122. PMCID: PMC7964560. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3784>

29. Li M, Wang H, Shang Z, Yang Z, Zhang Y, Wan H. Ependymoma and pilocytic astrocytoma: differentiation using radiomics approach based on machine learning. *J Clin Neurosci*. 2020;78:175–180. PMID: 32336636. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.080>

30. Zarinabad N, Abernethy LJ, Avula S, et al. Application of pattern recognition techniques for classification of pediatric brain tumors by in vivo 3T ¹H-MR spectroscopy—a multi-center study. *Magn Reson Med*. 2018;79(4):2359–2366. PMID: 28786132. PMCID: PMC5850456. <https://doi.org/10.1002/mrm.26837>

31. Zhou H, Hu R, Tang O, et al. Automatic Machine learning to differentiate pediatric posterior fossa tumors on routine MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(7):1279–1285. PMID: 32661052. PMCID: PMC7357647. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6621>

32. Kaifi R. A review of recent advances in brain tumor diagnosis based on AI-based classification. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(18):3007. PMID: 37761373. PMCID: PMC10527911. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13183007>

33. Mathivanan SK, Sonaimuthu S, Murugesan S, Rajadurai H, Shivahare BD, Shah MA. Employing deep learning and transfer learning for accurate brain tumor detection. *Sci Rep*. 2024;14(1):7232. PMID: 38538708. PMCID: PMC10973383. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57970-7>

34. Khalighi S, Reddy K, Midya A, Pandav KB, Madabhushi A, Abedalthagafi M. Artificial intelligence in neuro-oncology: advances and challenges in brain tumor diagnosis, prognosis, and precision treatment. *NPJ Precis Oncol*. 2024;8(1):80. PMID: 38553633. PMCID: PMC10980741. <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00575-0>

35. Cè M, Irmici G, Foschini C, et al. Artificial intelligence in brain tumor imaging: a step toward personalized medicine. *Curr Oncol*. 2023;30(3):2673–2701. PMID: 36975416. PMCID: PMC10047107. <https://doi.org/10.3390/curroncol30030203>

Author credentials

Floresya K. Farmawati, MD, Medical Doctor Profession Program, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University (Surakarta, Indonesia). <https://orcid.org/0009-0001-6182-5319>

Della W. A. Nurwakhid, MD, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Brawijaya University (Malang, Indonesia). <https://orcid.org/0009-0000-4564-131X>

Tifani A. Pradhea, MD, Medical Doctor Profession Program, Faculty of Medicine, Tanjungpura University (Pontianak, Indonesia). <https://orcid.org/0009-0009-0223-826X>

Rayyan Fitriasa, MD, Medical Doctor Profession Program, Faculty of Medicine, YARSI University (Jakarta, Indonesia). <https://orcid.org/0009-0001-5856-8585>

Hutami H. Arrahmi, MD, Medical Doctor Profession Program, Faculty of Medicine, Universitas Trisakti (Jakarta, Indonesia). <https://orcid.org/0009-0003-0354-349X>

Muhana F. Ilyas, MD, Medical Doctor Profession Program, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University (Surakarta, Indonesia). <https://orcid.org/0000-0002-0176-9773>

Fadhilah T. Nur, MD, Department of Pediatrics, Sebelas Maret University (Surakarta, Indonesia). <https://orcid.org/0009-0008-6184-4318>

Conflict of interest: none declared.

Acknowledgment

Artificial intelligence was utilized to enhance language clarity and readability. Final checks and manual adjustments were subsequently performed to ensure accuracy and appropriateness.

Сведения об авторах

Фармавати Флоресья Картика, MD, программа профессиональной подготовки врачей, медицинский факультет, Университет «Одиннадцатое марта» (Суракарта, Индонезия). <https://orcid.org/0009-0001-6182-5319>

Нурвахид Делла Вахдатул Ангела, MD, кафедра педиатрии, медицинский факультет, Университет Бравиджая (Маланг, Индонезия). <https://orcid.org/0009-0000-4564-131X>

Прадхеа Тифани Антониа, MD, программа профессиональной подготовки врачей, медицинский факультет, Университет Танджунгпура (Понтианак, Индонезия). <https://orcid.org/0009-0009-0223-826X>

Фитриаса Райян, MD, программа профессиональной подготовки врачей, медицинский факультет, Университет ЯРСИ (Джакарта, Индонезия). <https://orcid.org/0009-0001-5856-8585>

Аррахми Хутами Хасбила, MD, программа профессиональной подготовки врачей, медицинский факультет, Университет Трисакти (Джакарта, Индонезия). <https://orcid.org/0009-0003-0354-349X>

Ильяс Мухана Фавуази, MD, программа профессиональной подготовки врачей, медицинский факультет, Университет «Одиннадцатое марта» (Суракарта, Индонезия). <https://orcid.org/0000-0002-0176-9773>

Нур Фадхилах Тиа, MD, кафедра педиатрии, Университет «Одиннадцатое марта» (Суракарта, Индонезия). <https://orcid.org/0009-0008-6184-4318>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дисклеймер

Для улучшения читаемости и понятности текста использовался искусственный интеллект. Внесенные изменения тщательно выверены на предмет точности и уместности и отредактированы авторами.



Protective Potential of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Internal Medicine (Part 2)

©Ashot A. Avagimyan^{1*}, Mohammad Sheibani², Artem I. Trofimenko³, Evgenii E. Lysov³, Farida M. Khamidova⁴, Anahit Z. Aznauryan¹, Lilit M. Sukiasyan¹, Karmen T. Sahakyan¹, Tamara R. Gevorgyan¹, Marina R. Tatoyan¹, Gayane L. Mkrtchyan¹, Goharik L. Meltonyan¹, Anna R. Petrosyan¹, Ludmila A. Martemyanova⁵, Ruzanna R. Petrosyan⁶, Olga I. Urazova⁷, Nana V. Pogosova^{8,9}, Nizal Sarrafzadegan¹⁰

¹ Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia

² Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁴ Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

⁵ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

⁶ Lebanese American University, Beirut, Lebanon

⁷ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁸ National Medical Research Centre of Cardiology after Acad. E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

⁹ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Isfahan Cardiovascular Research Centre, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

* Ashot A. Avagimyan, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Koryun 2a, Yerevan, 0025, Armenia, dr.ashotavagimyan@gmail.com

Received: January 15, 2025. Received in revised form: January 19, 2025. Accepted: February 3, 2025.

Abstract

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) are now uncovering new possibilities in the field of internal medicine owing to their diverse protective effects. In the second part of the literature review, we explore potential applications of SGLT2i in hepatology, neurology, ophthalmology, and oncology, mechanisms of action of such drugs as dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, etc, and their effect on different organs and systems.

Keywords: hepatoprotection, neuroprotection, retinoprotection, oncoprotection, dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin

Cite this article as: Avagimyan AA, Sheibani M, Trofimenko AI, et al. Protective potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in internal medicine (part 2). *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):101–109. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-101-109>

Протективный потенциал ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в клинике внутренних болезней (часть 2)

©А.А. Авагимян^{1*}, М. Шейбани², А.И. Трофименко³, Е.Е. Лысов³, Ф.М. Хамидова⁴, А.З. Азнаурян¹, Л.М. Сукиасян¹, К.Т. Саакян¹, Т.Р. Геворгян¹, М.Р. Татоян¹, Г.Л. Мкртчян¹, Г.Л. Мелтонян¹, А.Р. Петросян¹, Л.А. Мартемьянова⁵, Р.Р. Петросян⁶, О.И. Уразова⁷, Н.В. Погосова^{8,9}, Н. Саррафзадеган¹⁰

¹ Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

² Иранский университет медицинских наук, Тегеран, Иран

³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

⁴ Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

⁵ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

⁶ Ливано-Американский университет, Бейрут, Ливан

⁷ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

⁸ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, Россия

⁹ Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы, Москва, Россия

¹⁰ Институт сердечно-сосудистых исследований, Исфаханский университет медицинских наук, Исфахан, Иран

* А.А. Авагимян, ЕГМУ им. М. Гераци, ул. Корюна 2а, Ереван, 0025, Армения, dr.ashotavagimyan@gmail.com

Поступила в редакцию 15 января 2025 г. Исправлена 19 января 2025 г. Принята к печати 3 февраля 2025 г.



Резюме

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2i) открывают новые горизонты в клинике внутренних болезней благодаря многообразию своих протективных эффектов. Во второй части данного обзора мы анализируем потенциал SGLT2i в области гепатологии, неврологии, офтальмологии и онкологии, рассматривая механизмы действия таких препаратов, как дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин и др., а также их влияние на различные органы и системы.

Ключевые слова: SGLT2i, гепатопротекция, нейропротекция, ретинопротекция, онкопротекция, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин

Цитировать: Авагимян А.А., Шейбани М., Трофименко А.И. и др. Протективный потенциал ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в клинике внутренних болезней (часть 2). *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):101–109. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-101-109>

Introduction

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) were initially developed as blood glucose lowering agents.¹ However, from the very beginning of their clinical use, a wide range of pleiotropic properties was established.^{2–4}

The relevance of studying the protective potential of SGLT2i is increasing due to the accumulation of data indicating their hepatoprotective, neuroprotective, and even oncoprotective properties. Although these findings are promising, it should be emphasized that these effects are not fully understood yet and require further detailed analysis, in particular in the absence of carbohydrate metabolism disorders.

Therefore, this review article aims to detail the protective potential of SGLT2i and their significance in areas, such as hepatology, neurology, ophthalmology, and oncology. Addressing these topics is vital to clarify controversies surrounding the SGLT2i use in treating not only type 2 diabetes (T2D) but also various comorbidities. A comprehensive understanding of such nuances will assist clinicians with more informed decision-making and improve quality of patient care.

Discussion

SGLT2i in Hepatology

SGLT2i represent a promising group of drugs with potential metabolic effects that may be useful in hepatology, especially in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).⁵ The mechanism underlying the NAFLD pathogenesis involves insulin resistance and hyperglycemia, highlighting the importance of studying the role of SGLT2i in this area.⁶

The sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) expression was detected not only in the kidney but also in the liver, as demonstrated by immunostaining and immunoblotting (SGLT2 intensity: kidney 165.8 ± 15.6 , liver 114.4 ± 49.0 arbitrary units). The stratified analysis showed no significant differences in hepatic SGLT2 expression based on age, sex, body mass index, or severity of the liver disease. However, in the undirected graphical model, SGLT2 was found to interact directly with various factors, including sex and fatty change, neutrophil-to-lymphocyte ratio, triglyceride, hemoglobin A1c, creatinine, and albumin (partial correlation coefficient 0.4–0.6 for sex and 0.2–0.4 for others).⁷ Analyzing approaches of the Japan Society of Hepatology, as outlined in the 2020 clinical practice

guidelines, SGLT2i may be one of the most effective treatments for NAFLD in the presence of T2D.

Studies indicate that SGLT2i aid in reducing fat mass, including liver fat content. Canagliflozin was found to improve hepatic insulin sensitivity and slow triglyceride accumulation in the liver, ultimately leading to more significant weight loss than in the control group.⁸ Furthermore, SGLT2i play a vital role in regulating lipid metabolism by decreasing low-density lipoprotein levels.⁹

Long-term use of SGLT2i has resulted in notable improvements in liver fibrosis markers in patients with NAFLD. After 24 weeks of SGLT2i therapy (canagliflozin,¹⁰ empagliflozin¹¹), there was a significant improvement in fibrotic changes in liver biopsy specimens.

After 6 months of treatment, there was a significant reduction in liver steatosis indices, accompanied by lower levels of circulating pro-inflammatory markers, such as interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor, vascular endothelial growth factor, and monocyte chemoattractant protein-1.¹²

In a retrospective multicenter study, investigating effects of SGLT2i in 1262 patients with NAFLD complicated by T2D,¹³ 202 participants were ultimately included in the final analysis. This study demonstrated that SGLT2i administration over a period of 48 weeks not only improved glycemic control but also led to reductions in body weight, uric acid levels, transaminases, etc. Recent findings suggest that SGLT2i may also alleviate NAFLD severity in patients with T2D.

In a study involving empagliflozin, participants experienced noticeable declines in serum levels of plasminogen activator inhibitor-1, γ -glutamyltransferase, leptin, and visceral fat area after 12 weeks, suggesting a beneficial impact on the liver function.¹⁴ Furthermore, after 24 weeks of treatment, there were reductions in body mass index, waist circumference, and fasting blood glucose levels, along with improvements in markers of liver dysfunction.¹⁵

In a meta-analysis,¹⁶ a total of 6 trials involving 309 patients with NAFLD and T2D indicated that SGLT2i can significantly reduce alanine aminotransferase (ALT) levels ($P = .01$) as well as the magnetic resonance imaging proton density fat fraction ($P = .02$). In addition, secondary outcomes, such as body weight and visceral fat area, also decreased.

A meta-analysis of 19 randomized controlled trials¹⁷ revealed that therapy with SGLT2i notably reduced levels of ALT, aspartate aminotransferase (AST), and γ -glutamyltransferase. Furthermore, SGLT2i led to a significant increase in bilirubin levels. However, no significant changes in albumin levels were observed following SGLT2i treatment.

Another meta-analysis of 8 articles¹⁸ encompassing 686 patients indicated that SGLT2i significantly reduced liver stiffness measurement compared with controls. Further subgroup analyses revealed that SGLT2i presented more advantages with longer treatment duration and more serious steatosis in decreasing liver stiffness measurement. As for controlled attenuation parameter, SGLT2i had a clear advantage in subgroup analyses of longer treatment duration, younger age, dapagliflozin treatment, worse fibrosis, and steatosis.

It is noteworthy that the hepatoprotective effects of SGLT2i are not contingent on the presence of metabolic syndrome or T2D. For instance, a study conducted on an experimental model of methotrexate-induced hepatotoxicity revealed that intraperitoneal administration of empagliflozin (30 mg/kg/day) to Wistar rats resulted in an improvement in markers of liver cytolytic syndrome and restoration of redox homeostasis.¹⁹ These findings were further corroborated by a pathomorphological examination of the liver, which highlighted the morpho-stabilizing potential of empagliflozin.

Additionally, dapagliflozin efficacy has been demonstrated in models of cisplatin-induced hepatotoxicity. Oral administration of dapagliflozin at a dose of 0.9 mg/kg/day was associated with the stabilization of serum parameters, including total protein, albumin, bilirubin, AST, ALT, and the AST/ALT ratio. Furthermore, a reduction in hepatocyte degeneration and necrosis was noted.²⁰

By analyzing the above-mentioned data, we can conclude that SGLT2i show considerable promise in the management of both NAFLD and toxic (drug-induced) hepatitis. However, despite their potential, current options are still insufficient for widespread clinical application, underscoring the necessity for further research on the clinical efficacy and mechanisms of action of SGLT2i, particularly in the context of comprehensive treatment strategies for liver diseases.

SGLT2i in Ophthalmology

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most serious complications of T2D and the leading cause of blindness in adults.²¹ By the time visual impairment occurs, the optimal window for therapy has usually expired.²² Studies demonstrated SGLT2 expression in bovine and murine retinal pericytes, with significant increases in SGLT2 messenger RNA levels in the retina of mice with T2D.²³ Despite isolated reports,²⁴ no reliable data have been found on the detection of SGLT2 expression in the human retina. However, there is a high probability that SGLT2 is involved in

the pathogenesis of DR, which opens new opportunities for its prevention and treatment using SGLT2i.²⁵

Hyperglycemia triggers 4 molecular pathways associated with oxidative stress, protein glycosylation, and, ultimately, retinal damage: the aberrant polyol pathway, the inositol pathway, the accumulation of advanced glycation end products, and the activation of protein kinase C.²⁶ It is well known that microvascular complications in T2D are associated with hyperglycemia; a 1% decrease in glycated hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) levels can reduce the risk of microvascular complications by 37%.²⁷ In the first week of treatment, SGLT2i can reduce fasting blood glucose by approximately 1.5 mmol/L and effectively reduce HbA_{1c} by approximately 1.5%, equivalent to a daily dose of 2000 mg metformin.²⁸

Clinical studies have shown various benefits of dapagliflozin treatment on vascular remodeling after 6 weeks; the dapagliflozin group demonstrated a decrease in retinal arteriolar permeability compared with the placebo group, which had an increase in the vessel wall-to-lumen ratio, indicating retinal vascular wall remodeling.²⁹ In addition, SGLT2i were found to reduce pericyte edema and excess extracellular matrix production.³⁰

Recent studies have suggested a correlation between SGLT2 expression and sympathetic nervous system activity. Hyperactivation of the sympathetic nervous system is characteristic of obesity and T2D.³¹ Norepinephrine, the main neurotransmitter of the sympathetic nervous system, has been shown to increase SGLT2 protein expression in human renal proximal tubule cells.³² Moreover, mice fed a high-fat diet and treated with dapagliflozin showed decreased tyrosine hydroxylase expression and norepinephrine levels in both cardiac and renal tissues.³³ Sympathetic overactivation in an experimental model of hypertension was associated with axonal damage in the outer retinal layers; these data suggest that SGLT2i may be useful in preventing retinal damage related to sympathetic overactivation.

In terms of retinoprotective potential, it is worth noting the mild antihypertensive and lipid-lowering effects of SGLT2i.³⁴ Studies confirmed that, on average, every 10 mm Hg decrease in systolic blood pressure leads to a 13% reduction of the risk of diabetic microvascular complications, and strict blood pressure control can reduce the risk of blindness in DR by 47%.³⁵

Dyslipidemia also contributes to the DR development. DR exudates are deposits of lipids and proteins that occur in the outer plexiform layer of the retina. The number of exudates was positively correlated with triglyceride, low-density lipoprotein, and total cholesterol levels and negatively correlated with high-density lipoprotein levels.³⁶ A decrease in low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein levels was observed in patients treated with SGLT2i.³⁷

According to a nationwide retrospective cohort study involving 3 432 911 adults with T2D in Taiwan, the combined use of metformin and SGLT2i could reduce the risk of DR progression. Short-term use of SGLT2i could significantly increase the risk of DR, whereas long-term use of SGLT2i could significantly reduce it.³⁸

In summary, SGLT2i are widely used for the clinical treatment of T2D. However, the data on their efficacy in the DR treatment are mainly obtained from animal experiments, indicating a great potential for clinical trials of SGLT2i in the DR treatment.

SGLT2i in Oncology

Approximately a century ago, the concept of the Warburg effect was introduced, highlighting that tumor cells act as metabolic traps, resulting in significantly higher glucose consumption compared with normal cells.³⁹ This phenomenon laid the foundation for considering cancer as a metabolic disease; altered glucose metabolism leads to several characteristic features, including accelerated cell growth, angiogenesis, metastasis, and evasion of apoptosis.⁴⁰

In this regard, SGLT2i appear promising because SGLT2 is actively expressed not only in the proximal tubules of the kidneys but also in tumor cells, which exhibit increased expression and translocation of glucose transporters (specifically GLUT1 and GLUT3), as well as various glycolytic enzymes due to the reprogramming of their glucose metabolism.⁴¹

The anticancer properties of SGLT2i may occur across a variety of cancer types.⁴² Potential mechanisms of action include reduced glucose uptake by tumor cells, decreased glucose availability to cancer cells, interruption of the cell cycle and DNA replication, and alterations in various signaling pathways and the expression of genes and proteins.⁴³ The overall antiproliferative effects of SGLT2i can be attributed to their lowered glucose levels and uptake in various in vitro and in vivo models.

Thus, inhibition of glucose transport may be combined with impairment of the mitochondrial membrane potential, suppression of β -catenin and phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways, and promotion of the initiation of apoptosis and other mechanisms.^{44–48} Specifically, canagliflozin inhibits the proliferation and survival of breast cancer cells (MCF7) by targeting mitochondrial complex I, which disrupts cellular respiration and enhances activity of AMP-activated protein kinase (AMPK).⁴⁹ SGLT2i promoted cell cycle arrest in the G1/G0 phase and induced apoptosis in MCF7 cells; they inhibited oxidative phosphorylation and ATP synthesis but increased AMPK phosphorylation while blocking the mTOR.⁵⁰

Specifically, this effect was attributed to the disruption of β -catenin translocation from the cytoplasm to the nucleus, where its degradation is directly mediated by inhibition of protein phosphatase 2A (PP2A) activity.⁵⁰ Fur-

thermore, canagliflozin decreased cell proliferation and enhanced the clonogenic survival of PC3 prostate cancer cells, both alone and in conjunction with ionizing radiation and docetaxel.⁴⁷

Importantly, SGLT2i possess several noncanonical effects that enhance their anticancer properties independent of glucose regulation. These include reducing angiotensin levels and promoting osmotic diuresis by increasing plasma renin activity, which leads to a decrease in blood pressure and an increase in urinary sodium excretion.⁵¹ Additionally, SGLT2i block myocardial Na^+/H^+ exchange, resulting in elevated mitochondrial sodium concentrations in patients with heart failure.⁵²

These agents are also associated with improved myocardial metabolism, potentially contributing to enhanced oxygen supply and uptake and facilitating a metabolic shift from glucose to ketone bodies. These properties may significantly bolster the anticancer effects of SGLT2i.

The sympatholytic properties of SGLT2i may help diminish the sympathetic hyperactivity associated with various forms of cancer. These sympatholytic effects could play a significant role in the anticancer properties of SGLT2i, particularly considering recent findings that inhibiting β 2-adrenergic signaling (reducing sympathetic activity) within the tumor microenvironment can enhance the effectiveness of chemotherapeutic agents such as doxorubicin in triple-negative breast cancer models.⁵³

The integration of SGLT2i, especially in conjunction with traditional chemotherapy, is a promising strategy in oncology, particularly for patients with both cancer and T2D. Nonetheless, further clinical trials are needed to validate their additive effects and overall benefits. The multifaceted effects of these drugs may contribute to slowing tumor progression and improving cardiovascular and T2D-related outcomes. However, safety and clinical feasibility remain critical limitations that underscore the need for more comprehensive research.

Given the potential of SGLT2i in oncology, along with their promising applications in cardiology, it is imperative to direct special attention to SGLT2i studies within the realm of cardio-oncology.⁵⁴ Cardiotoxicity associated with chemotherapeutic agents, particularly doxorubicin, remains a significant concern in clinical practice.^{55–57}

In a study conducted by our research team utilizing an author's model of chronic toxic-ischemic cardiomyopathy,⁵⁸ we evaluated the effects of dapagliflozin on parameters associated with cardiovascular disease resulting from the administration of doxorubicin and cyclophosphamide. These findings indicate that dapagliflozin contributes to the improvement of oxidative status, lipid metabolism, endothelial function, and inflammatory response, ultimately facilitating structural and functional normalization of the cardiovascular system, and underline the need for further investigation of the SGLT2i role in cardio-oncology.

SGLT2i in Neurology

Glycemic control of SGLT2i has previously been considered a key mechanism for their cognitive effects.^{59,60} Several studies have linked the neuroprotective effects of SGLT2i with the correction of endothelial dysfunction.⁶¹ There are also studies showing the importance of correcting mitochondrial disorders in the development of the neuroprotective effects of SGLT2i.⁶²

Of particular interest is that SGLT2i are lipid-soluble and therefore able to penetrate the blood-brain barrier. Thus, SGLT2i may act on the SGLT1/SGLT2 cotransporter, which is widely expressed in the brain, thereby reducing neuroinflammation, apoptosis, and oxidative stress.⁶³ In addition, SGLT2i have been shown to inhibit both acetylcholinesterase and SGLT2, thereby increasing brain-derived neurotrophic factor levels.^{64,65}

In a study using Mendelian randomization, SGLT1i demonstrated a significant association with a reduced risk of amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis. In contrast, SGLT2i are associated with an increased risk of Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. In addition, elevated HbA_{1c} levels, independent of the effects of SGLT1 and SGLT2 blockade, are associated with an increased risk of Parkinson disease.⁶⁶

SGLT2i use may be associated with neuroprotective effects in T2D patients, reducing the incidence or progression of dementia.⁶⁷ Based on an analysis of 6 observational studies involving 460 112 patients with T2D without dementia, of whom 155 844 received SGLT2i and 304 268 received non-SGLT2i controls with a median follow-up of 2.8 years (range, 1.3–11.4 years). The incidence of dementia was 2.7% in the SGLT2i group and 8.7% in the control group (relative risk, 0.50; CI, 0.37–0.66; $P < .001$). Thus, SGLT2i are associated with a significant reduction in the risk of dementia in patients with T2D.⁶⁸

In a meta-analysis of 11 clinical trials, the use of SGLT2i significantly reduced the risk of dementia compared with nonuse of SGLT2i (hazard ratio, 0.68; 95% CI, 0.50–0.92). In addition, SGLT2i use has a positive effect on cognitive function score improvement, as evidenced by the standardized mean difference of 0.88 (95% CI, 0.32–1.44), especially among populations with mild cognitive impairment or dementia.⁶⁹

Thus, a several studies have shown the neuroprotective properties of SGLT2i, mainly associated with T2D. Fundamental mechanisms underlying the neuroprotective action of SGLT2i have also been proposed. However, further clinical studies of SGLT2i are needed to develop a personalized approach of SGLT2i administration to patients with or without T2D.

Conclusions

Upon analysis of the data presented in this article, it is noteworthy to mention the tendency of SGLT2i to exhibit hepatoprotective, neuroprotective, retinoprotective,

and oncoprotective properties. However, the available evidence is promising but remains limited. Further research in this domain represents a pertinent multidisciplinary scope of interest with direct clinical implications.

Author contributions

Concept and design: All authors

Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors

Manuscript drafting: All authors

Manuscript revising: Pogosova, Urazova, Sarrafzadegan

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: все авторы

Сбор, анализ и интерпретация данных: все авторы

Написание статьи: все авторы

Редактирование текста: Н.В. Погосова, О.И. Уразова, Н. Саррафзадеган

Литература/References

1. Vafa RG, Sabahizadeh A, Mofarrah R. Guarding the heart: how SGLT-2 inhibitors protect against chemotherapy-induced cardiotoxicity: SGLT-2 inhibitors and chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(3):102350. PMID: 38128634. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102350>
2. Lin L, Zhong S, Zhou Y, et al. Dapagliflozin improves the dysfunction of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) by downregulating high glucose/high fat-induced autophagy through inhibiting SGLT-2. *J Diabetes Complications.* 2025;39(1):108907. PMID: 39580877. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2024.108907>
3. Avagimyan AA, Sheibani M, Trofimenko AI, et al. Protective potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in internal medicine (part 1). *Innovative Medicine of Kuban.* 2024;9(4):126–135. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-126-135>
4. Bhanushali KB, Asnani HK, Nair A, Ganatra S, Dani SS. Pharmacovigilance study for SGLT 2 inhibitors- safety review of real-world data & randomized clinical trials. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(9):102664. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102664>
5. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):63. PMID: 35287643. PMCID: PMC8919523. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
6. Nassir F. NAFLD: mechanisms, treatments, and biomarkers. *Biomolecules.* 2022;12(6):824. PMID: 35740949. PMCID: PMC9221336. <https://doi.org/10.3390/biom12060824>
7. Nakano D, Akiba J, Tsutsumi T, et al. Hepatic expression of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) in patients with chronic liver disease. *Med Mol Morphol.* 2022;55(4):304–315. PMID: 36131166. PMCID: PMC9606064. <https://doi.org/10.1007/s00795-022-00334-9>
8. Cusi K, Bril F, Barb D, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):812–821. PMID: 30447037. <https://doi.org/10.1111/dom.13584>
9. Calapkulu M, Cander S, Gul OO, Ersoy C. Lipid profile in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective lipid profile from single center. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1031–1034. PMID: 31336439. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.016>
10. Akuta N, Watanabe C, Kawamura Y, et al. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatol Commun.*

2017;1(1):46–52. PMID: 29404432. PMCID: PMC5747031. <https://doi.org/10.1002/hep4.1019>

11. Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci*. 2020;65(2):623–631. PMID: 30684076. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1>

12. Bellanti F, Lo Buglio A, Dobrakowski M, et al. Impact of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on liver steatosis/fibrosis/inflammation and redox balance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2022;28(26):3243–3257. PMID: 36051336. PMCID: PMC9331534. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i26.3243>

13. Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, et al. Antifibrotic effect and long-term outcome of SGLT2 inhibitors in patients with NAFLD complicated by diabetes mellitus. *Hepatol Commun*. 2022;6(11):3073–3082. PMID: 36039537. PMCID: PMC9592771. <https://doi.org/10.1002/hep4.2069>

14. Sakurai S, Jojima T, Iijima T, Tomaru T, Usui I, Aso Y. Empagliflozin decreases the plasma concentration of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in patients with type 2 diabetes: association with improvement of fibrinolysis. *J Diabetes Complications*. 2020;34(11):107703. PMID: 32883567. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107703>

15. Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: a propensity score-matched analysis of real-world data. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:20420188211000243. PMID: 33815743. PMCID: PMC7989116. <https://doi.org/10.1177/20420188211000243>

16. Xing B, Zhao Y, Dong B, Lv W, Zhao W. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Investig*. 2020;11(5):1238–1247. PMID: 32083798. PMCID: PMC7477503. <https://doi.org/10.1111/jdi.13237>

17. Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Rodríguez-Ramírez M, Simental-Mendía LE. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on hepatic parameters: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2021;163:105319. PMID: 33246172. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105319>

18. Zhou P, Tan Y, Hao Z, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1144838. PMID: 36936142. PMCID: PMC10014961. <https://doi.org/10.3389/fen-2023.1144838>

19. Kalantari E, Zolbanin NM, Ghasemnejad-Berenji M. Protective effects of empagliflozin on methotrexate induced hepatotoxicity in rats. *Biomed Pharmacother*. 2024;170:115953. PMID: 38064971. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115953>

20. Satyam SM, Bairy LK, Rehman A, et al. Dapagliflozin: a promising strategy to combat cisplatin-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Biology (Basel)*. 2024;13(9):672. PMID: 39336099. PMCID: PMC11428795. <https://doi.org/10.3390/biology13090672>

21. Тешев А.Ф., Малышев А.В., Головин А.С. Проллиферативная диабетическая ретинопатия тяжёлых стадий: современные подходы к диагностике и лечению (систематический обзор). *Российский медицинский журнал*. 2024;30(1):77–85. <https://doi.org/10.17816/medjrf624868>

Teshev AF, Malyshev AV, Golovin AS. Proliferative diabetic retinopathy in severe stages: modern approaches to diagnosis and treatment (systematic review). *Russian Medicine*. 2024;30(1):77–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/medjrf624868>

22. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to tackle the global burden of diabetic retinopathy: from epidemiology to artificial intelligence. *Ophthalmologica*. 2020;243(1):9–20. PMID: 31408872. <https://doi.org/10.1159/000502387>

23. Lahoti S, Nashawi M, Sheikh O, Massop D, Mir M, Chilton R. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and diabetic retinopathy: insights into preservation of sight and looking beyond. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2020;10(1):3–13. PMID: 33634250. PMCID: PMC7901818. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000209>

24. Nadelmann JB, Miller CG, McGeehan B, Yu Y, Vander-Beek BL. SGLT2 inhibitors and diabetic retinopathy progression. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(3):753–758. PMID: 37847267. PMCID: PMC11196159. <https://doi.org/10.1007/s00417-023-06273-0>

25. Yen FS, Wei JC, Yu TS, Hung YT, Hsu CC, Hwu CM. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of retinopathy in patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2348431. PMID: 38117497. PMCID: PMC10733799. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.48431>

26. Benlarbi-Ben Khedher M, Hajri K, Dellaa A, et al. Astaxanthin inhibits aldose reductase activity in *Psammomys obesus*, a model of type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Food Sci Nutr*. 2019;7(12):3979–3985. PMID: 31890176. PMCID: PMC6924305. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1259>

27. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–412. PMID: 10938048. PMCID: PMC27454. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>

28. American Diabetes Association. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S7–S13. PMID: 31862744. <https://doi.org/10.2337/dc20-S001>

29. Ott C, Jumar A, Striepe K, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):26. PMID: 28231831. PMCID: PMC5324272. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0510-1>

30. Yoshizumi H, Ejima T, Nagao T, Wakisaka M. Recovery from diabetic macular edema in a diabetic patient after minimal dose of a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Am J Case Rep*. 2018;19:462–466. PMID: 29670074. PMCID: PMC5928754. <https://doi.org/10.12659/ajcr.909708>

31. Straznicki NE, Grima MT, Eikelis N, et al. The effects of weight loss versus weight loss maintenance on sympathetic nervous system activity and metabolic syndrome components. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):E503–E508. PMID: 21177786. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2204>

32. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Res*. 2015;2015:341583. PMID: 26064978. PMCID: PMC4430650. <https://doi.org/10.1155/2015/341583>

33. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, Hricova J, Herat L, Schlaich MP. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *J Hypertens*. 2017;35(10):2059–2068. PMID: 28598954. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001434>

34. Cunningham C, Jabri A, Alhuneafat L, Aneja A. A comprehensive guide to sodium glucose cotransport inhibitors. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(10):101817. PMID: 37211299. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101817>

35. Wang S, Xu L, Jonas JB, et al. Major eye diseases and risk factors associated with systemic hypertension in an adult Chinese population:

the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2373–2380. PMID: 19815279. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.05.041>

36. Zhang HY, Wang JY, Ying GS, Shen LP, Zhang Z. Serum lipids and other risk factors for diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013;14(5):392–399. PMID: 23645176. PMCID: PMC3650453. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1200237>

37. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, Dimitriou T, Elisaf M. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(11):1113–1121. PMID: 30360662. <https://doi.org/10.1080/017425255.2018.1541348>

38. Li JX, Hung YT, Bair H, Hsu SB, Hsu CY, Lin CJ. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor add-on therapy for metformin delays diabetic retinopathy progression in diabetes patients: a population-based cohort study. *Sci Rep*. 2023;13(1):17049. PMID: 37816862. PMCID: PMC10564914. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43893-2>

39. Pascale RM, Calvisi DF, Simile MM, Feo CF, Feo F. The Warburg effect 97 years after its discovery. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2819. PMID: 33008042. PMCID: PMC7599761. <https://doi.org/10.3390/cancers12102819>

40. Wang Y, Patti GJ. The Warburg effect: a signature of mitochondrial overload. *Trends Cell Biol*. 2023;33(12):1014–1020. PMID: 37117116. PMCID: PMC10600323. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.03.013>

41. Naeimzadeh Y, Tajbakhsh A, Nemati M, Fallahi J. Exploring the anti-cancer potential of SGLT2 inhibitors in breast cancer treatment in pre-clinical and clinical studies. *Eur J Pharmacol*. 2024;978:176803. PMID: 38950839. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176803>

42. Basak D, Gamez D, Deb S. SGLT2 inhibitors as potential anticancer agents. *Biomedicines*. 2023;11(7):1867. PMID: 37509506. PMCID: PMC10376602. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071867>

43. Dhas Y, Biswas N, M R D, Jones LD, Ashili S. Repurposing metabolic regulators: antidiabetic drugs as anticancer agents. *Mol Biomed*. 2024;5(1):40. PMID: 39333445. PMCID: PMC11436690. <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00204-z>

44. Masoudkabar F, Mohammadifard N, Mani A, et al. Shared lifestyle-related risk factors of cardiovascular disease and cancer: evidence for joint prevention. *ScientificWorldJournal*. 2023;2023:2404806. PMID: 37520844. PMCID: PMC10386903. <https://doi.org/10.1155/2023/2404806>

45. Phoomak C, Vaeteewoottacharn K, Silsirivanit A, et al. High glucose levels boost the aggressiveness of highly metastatic cholangiocarcinoma cells via O-GlcNAcylation. *Sci Rep*. 2017;7:43842. PMID: 28262738. PMCID: PMC5338328. <https://doi.org/10.1038/srep43842>

46. Zhou J, Zhu J, Yu SJ, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition reduces glucose uptake to induce breast cancer cell growth arrest through AMPK/mTOR pathway. *Biomed Pharmacother*. 2020;132:110821. PMID: 33068934. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110821>

47. Villani LA, Smith BK, Marcinko K, et al. The diabetes medication Canagliflozin reduces cancer cell proliferation by inhibiting mitochondrial complex-I supported respiration. *Mol Metab*. 2016;5(10):1048–1056. PMID: 27689018. PMCID: PMC5034684. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.08.014>

48. Kennedy SP, O'Neill M, Cunningham D, et al. Preclinical evaluation of a novel triple-acting PIM/PI3K/mTOR inhibitor, IBL-302, in breast cancer. *Oncogene*. 2020;39(14):3028–3040. PMID: 32042115. PMCID: PMC7118022. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1202-y>

49. Nakano D, Kawaguchi T, Iwamoto H, Hayakawa M, Koga H, Torimura T. Effects of canagliflozin on growth and metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma cells: multi-omics analysis of metabolomics and absolute quantification proteomics (iMPAQT). *PLoS One*. 2020;15(4):e0232283. PMID: 32343721. PMCID: PMC7188283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232283>

50. Yu N, Kakunda M, Pham V, et al. HSP105 recruits protein phosphatase 2A to dephosphorylate β -catenin. *Mol Cell Biol*. 2015;35(8):1390–1400. PMID: 25645927. PMCID: PMC4372692. <https://doi.org/10.1128/MCB.01307-14>

51. Puglisi S, Rossini A, Poli R, et al. Effects of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on renin-angiotensin-aldosterone system. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:738848. PMID: 34745006. PMCID: PMC8567993. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.738848>

52. Cappetta D, De Angelis A, Bellocchio G, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and heart failure: a bedside-to-bench journey. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:810791. PMID: 35004918. PMCID: PMC8733295. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.810791>

53. Liu T, Wu J, Shi S, et al. Dapagliflozin attenuates cardiac remodeling and dysfunction in rats with β -adrenergic receptor overactivation through restoring calcium handling and suppressing cardiomyocyte apoptosis. *Diab Vasc Dis Res*. 2023;20(4):14791641231197106. PMID: 37589258. PMCID: PMC10437211. <https://doi.org/10.1177/14791641231197106>

54. Avagimyan A, Kakturskiy L, Heshmat-Gahdarijani K, Pogoseva N, Sarrafzadegan N. Anthracycline associated disturbances of cardiovascular homeostasis. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(5):100909. PMID: 34167841. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100909>

55. Авагимян А.А., Трофименко А.И., Шейбани М. и др. Сравнительная характеристика кардиопротекторных эффектов дапаглифлозина и триметазидина на модели доксорубин-циклофосфамидной кардиотоксичности. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):6–14. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-6-14>

Avagimyan AA, Trofimenko AI, Sheibani M, et al. Comparison of cardioprotective effects of dapagliflozin and trimetazidine in the model of doxorubicin-cyclophosphamide cardiotoxicity. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):6–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-6-14>

56. Avagimyan A, Kakturskiy L, Pogoseva N, Ottaviani G, Rizzo M, Sarrafzadegan N. Doxorubicin and cyclophosphamide mode of chemotherapy-related cardiomyopathy: review of pre-clinical model. *Curr Probl Cardiol*. 2025;50(1):102882. PMID: 39427867. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102882>

57. Avagimyan A, Pogoseva N, Kakturskiy L, et al. Doxorubicin-related cardiotoxicity: review of fundamental pathways of cardiovascular system injury. *Cardiovasc Pathol*. 2024;73:107683. PMID: 39111556. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2024.107683>

58. Avagimyan A, Sheibani M, Pogoseva N, et al. Possibilities of dapagliflozin-induced cardioprotection on doxorubicin + cyclophosphamide mode of chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2023;391:131331. PMID: 37666280. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131331>

59. Симаненкова А.В., Фукс О.С., Тимкина Н.В. и др. Высокоселективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозин как средство защиты головного мозга в условиях хронической недостаточности мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование). *Проблемы эндокринологии*. 2024;70(4):44–56. <https://doi.org/10.14341/probl13336>

Simanenkova AV, Fuks OS, Timkina NV, et al. Highly selective sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitor empagliflozin

as means of brain protection in conditions of chronic brain dyscirculation. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2024;70(4):44–56. PMID: 39302864. PMCID: PMC11551795. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl13336>

60. Youssef ME, Yahya G, Popoviciu MS, Cavalu S, Abd-El-dayem MA, Saber S. Unlocking the full potential of SGLT2 inhibitors: expanding applications beyond glycemic control. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6039. PMID: 37047011. PMCID: PMC10094124. <https://doi.org/10.3390/ijms24076039>

61. Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, et al. SGLT2 inhibition via empagliflozin improves endothelial function and reduces mitochondrial oxidative stress: insights from frail hypertensive and diabetic patients. *Hypertension*. 2022;79(8):1633–1643. PMID: 35703100. PMCID: PMC9642044. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19586>

62. Zügner E, Yang HC, Kotzbeck P, et al. Differential in vitro effects of SGLT2 inhibitors on mitochondrial oxidative phosphorylation, glucose uptake and cell metabolism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7966. PMID: 35887308. PMCID: PMC9319636. <https://doi.org/10.3390/ijms23147966>

63. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. *Molecules*. 2021;26(23):7213. PMID: 34885795. PMCID: PMC8659196. <https://doi.org/10.3390/molecules26237213>

64. Shaikh S, Rizvi SM, Shakil S, Riyaz S, Biswas D, Jahan R. Forxiga (dapagliflozin): plausible role in the treatment of diabetes-associated neurological disorders. *Biotechnol Appl Biochem*. 2016;63(1):145–150. PMID: 25402624. <https://doi.org/10.1002/bab.1319>

65. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:363. PMID: 31440144. PMCID: PMC6692714. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>

66. Liu J, Shi X, Shao Y. Sodium-glucose cotransporter 1/2 inhibition and risk of neurodegenerative disorders: a Mendelian randomization study. *Brain Behav*. 2024;14(7):e3624. PMID: 39010704. PMCID: PMC11250420. <https://doi.org/10.1002/brb3.3624>

67. Lardaro A, Quarta L, Pagnotta S, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) therapy on dementia and cognitive decline. *Biomedicines*. 2024;12(8):1750. PMID: 39200215. PMCID: PMC11351143. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081750>

68. Shourav MMI, Anisetti B, Meschia J, Lin M. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on cognition in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis (P11-9.002). *Neurology*. 2024;102(17_supplement_1). <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000205318>

69. Youn YJ, Kim S, Jeong HJ, Ah YM, Yu YM. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and their potential role in dementia onset and cognitive function in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol*. 2024;73:101131. PMID: 38367940. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2024.101131>

Author credentials

Ashot A. Avagimyan, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0000-0002-5383-8355>

Mohammad Sheibani, PhD, Assistant Professor at the Department of Pharmacology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences (Tehran, Iran). <https://orcid.org/0000-0003-2495-2957>

Artem I. Trofimenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Pathological Physiology Department, Kuban State

Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Evgenii E. Lysov, Assistant Professor at the Pathological Physiology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9743-0394>

Farida M. Khamidova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Pathological Anatomy Department, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0001-6084-7025>

Anahit Z. Aznauryan, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor at the Histology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0000-0002-9642-7740>

Lilit M. Sukiasyan, Cand. Sci. (Bio.), Researcher, Central Research Laboratory, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0000-0001-7696-0639>

Karmen T. Sahakyan, Dr. Sci. (Bio.), Professor, Head of the Histology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0009-0002-0486-0844>

Tamara R. Gevorgyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Ophthalmology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0009-0006-5525-6566>

Marina R. Tatoyan, Dr. Sci. (Bio.), Professor at the Histology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0009-0006-3124-4157>

Gayane L. Mkrtchyan, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor at the Histology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0009-0005-1908-1116>

Goharik L. Meltonyan, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor at the Histology Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0009-0008-9572-6598>

Anna R. Petrosyan, Lecturer at the Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0009-0006-4944-5707>

Ludmila A. Martemyanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Pathological Anatomy Department, Gomel State Medical University (Gomel, Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-0532-148X>

Ruzanna R. Petrosyan, MD, PhD, MHPE, Assistant Professor (Anatomy), Gilbert and Rose-Marie Chagoury School of Medicine, Lebanese American University (Beirut, Lebanon). <https://orcid.org/0000-0001-6787-0893>

Olga I. Urazova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pathophysiology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Nana V. Pogossova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director for Science and Preventive Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology after Academician E.I. Chazov (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Nizal Sarrafzadegan, PhD, Distinguished Professor, Isfahan Cardiovascular Research Centre, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences (Isfahan, Iran). <https://orcid.org/0000-0002-8352-0540>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Авагимян Ашот Арманович, к. м. н., преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0000-0002-5383-8355>

Шейбани Мохаммад, PhD, ассистент кафедры фармакологии, школа медицины, Иранский университет медицинских наук (Тегеран, Иран). <https://orcid.org/0000-0003-2495-2957>

Трофименко Артем Иванович, к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Лысов Евгений Евгеньевич, ассистент кафедры патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9743-0394>

Хамидова Фарида Мунировна, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии, Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0001-6084-7025>

Азнаурян Анаит Захаровна, к. б. н., доцент кафедры гистологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0000-0002-9642-7740>

Сукиасян Лилит Магаковна, к. м. н., научный сотрудник центральной исследовательской лаборатории, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0000-0001-7696-0639>

Саакян Кармен Тельмановна, д. б. н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0009-0002-0486-0844>

Геворгян Тамара Рубеновна, к. м. н., доцент кафедры педиатрической офтальмологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0009-0006-5525-6566>

Татоян Марина Размиковна, д. б. н., профессор кафедры гистологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0009-0006-3124-4157>

Мкртчян Гаяне Левановна, к. б. н., доцент кафедры гистологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0009-0005-1908-1116>

Мелтоян Гоарик Левонян, к. б. н., доцент кафедры гистологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0009-0008-9572-6598>

Петросян Анна Рубеновна, преподаватель кафедры патологической анатомии и клинической морфологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0009-0006-4944-5707>

Мартемьянова Людмила Александровна, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-0532-148X>

Петросян Рузанна Рубеновна, MD, PhD, MHP, преподаватель анатомии, школа медицины им. Гилберта и Роуз-Мэри Шагури, Ливано-Американский университет (Бейрут, Ливан). <https://orcid.org/0000-0001-6787-0893>

Уразова Ольга Ивановна, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Погосова Нана Вачиковна, д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по науке и профилактической кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Саррафзадеган Низал, PhD, почетный профессор, директор Института кардиоваскулярных исследований, Исфаханский университет медицинских наук (Исфахан, Иран). <https://orcid.org/0000-0002-8352-0540>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Разработка системы поддержки принятия врачебных решений с помощью no-code-платформы для менеджмента артериальной гипертензии у пациентов гериатрического профиля на основе доказательной медицины

©В.Ж. Кудабоева¹, А.Т. Маншарипова¹, Л.В. Шульженко^{2,3}, Г.С. Краснов^{4,5}, И.В. Першуков^{1,6,7*}

¹ Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Республика Казахстан

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

⁴ ООО «Точное дозирование», мкр. Южный город, Самарская обл., Россия

⁵ ТОО «Диджитал Доктор Казахстан», Алматы, Республика Казахстан

⁶ Ошский государственный университет, Ош, Кыргызская Республика

⁷ Бобровская районная больница, Бобров Воронежской области, Россия

* И.В. Першуков, Бобровская районная больница МЗ Воронежской области, 397705, Бобров, ул. Гагарина, 333, cardio.ru@gmail.com

Поступила в редакцию 31 октября 2024 г. Исправлена 20 ноября 2024 г. Принята к печати 12 декабря 2024 г.

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является распространенным состоянием среди пожилых людей, часто сопровождающимся синдромом старческой астении (ССА). Среди врачей отмечается потребность в комплексных инструментах оценки, которые помогли бы эффективно управлять АГ у пожилых пациентов.

Нами проведен поиск и оценка актуальных исследований – систематических обзоров и метаанализов, изучающих связь между АГ и ССА. По результатам анализа было разработано IT-решение, включающее элементы менеджмента АГ для врачей, работающих с пациентами гериатрического профиля.

Эта статья представляет собой пример работы с научной литературой и No-code-платформой – IT-системой разработки медицинских решений без программистов – с целью создания гериатрического IT-решения для поддержки врачебных заключений. Эта система будет использоваться для последующего проведения Real World Data (RWD) исследований.

Ключевые слова: синдром старческой астении, артериальная гипертензия, eHealth, система поддержки принятия врачебных решений

Цитировать: Кудабоева В.Ж., Маншарипова А.Т., Шульженко Л.В., Краснов Г.С., Першуков И.В. Разработка системы поддержки принятия врачебных решений с помощью no-code-платформы для менеджмента артериальной гипертензии у пациентов гериатрического профиля на основе доказательной медицины. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):110–118. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-110-118>

Development of a Clinical Decision Support System for Evidence-Based Management of Hypertension in Older Patients Using a No-code Platform

©Venera Zh. Kudabaeva¹, Almagul T. Mansharipova¹, Larisa V. Shulzhenko^{2,3}, Gleb S. Krasnov^{4,5}, Igor V. Pershukov^{1,6,7*}

¹ Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

² Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁴ Tochnoe dozirovanie LLC, Yuzhnyi Gorod microdistrict, Samara Region, Russian Federation

⁵ Digital Doctor Kazakhstan LLP, Almaty, Kazakhstan

⁶ Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

⁷ Bobrov District Hospital, Bobrov, Voronezh Region, Russian Federation

* Igor V. Pershukov, Bobrov District Hospital, ulitsa Gagarina 333, Bobrov, 397705, Voronezh Region, Russian Federation, cardio.ru@gmail.com

Received: October 31, 2024. Received in revised form: November 20, 2024. Accepted: December 12, 2024.



Abstract

Hypertension is common among older people and often accompanied by frailty. Physicians are in need of comprehensive assessment tools to effectively manage hypertension in older patients.

We conducted a literature search and evaluated current studies, systematic reviews and meta-analyses, exploring the relationship between hypertension and frailty. Based on the analysis findings, we developed an IT solution with hypertension management elements for geriatric physicians. This article exemplifies the work with the literature and a no-code platform (IT system for developing medical solutions without programming knowledge) to create a clinical decision support system for geriatric physicians. This system will be used in subsequent studies using real-world data.

Keywords: frailty, hypertension, eHealth, clinical decision support system

Cite this article as: Kudabaeva VZh, Mansharipova AT, Shulzhenko LV, Krasnov GS, Pershukov IV. Development of a clinical decision support system for evidence-based management of hypertension in older patients using a no-code platform. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):110–118. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-110-118>

Введение**Синдром старческой астении и артериальная гипертензия**

Синдром старческой астении (ССА) – это гериатрический синдром, включающий уменьшение многочисленных физиологических резервов организма наряду со снижением устойчивости к стрессорам. Он характеризуется повышенной уязвимостью человека к различным факторам риска и частичной потерей способности организма поддерживать гомеостаз, а также с редуцированным реабилитационным потенциалом. Распространенность ССА среди пожилых людей составляет 2,3–20,2%, что указывает на тенденцию к увеличению с возрастом [1, 2].

Растущее признание ССА, как состояния здоровья пожилых людей, привело к постепенному увеличению количества исследований, посвященных взаимосвязи между ССА и артериальной гипертензией (АГ). Например, хронические заболевания считаются значимыми факторами риска ССА [3], а сердечно-сосудистые осложнения, связанные с АГ, отнесены к факторам, способствующим возникновению ССА [4]. И наоборот, ССА считается предполагаемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ [5].

В ходе опросов на территории Российской Федерации (РФ) выяснилось, что АГ является одним из гериатрических синдромов, вызывающих трудности у врачей при менеджменте пациентов пожилого возраста. Трудности при менеджменте АГ признали 62,1% опрошенных врачей [6]. По сложности менеджмента АГ уступает только когнитивным нарушениям (79,8%) [6], третью позицию разделяют полиморбидность и полипрагмазия (58,9 и 58,5% соответственно) [6]. Также в ходе предшествующих работ было показано, что системы поддержки назначения антигипертензивных лекарств вызывают повышенный интерес среди врачей [7].

Настоящее исследование проводится для того, чтобы (1) оценить направленность связи между АГ и ССА, (2) определить перечень инструментов для разработки, которые помогли бы врачам в менеджменте АГ как гериатрического синдрома, значительно осложняющего практику, и (3) разработать и протестировать соответствующее IT-решение.

Материалы и методы**Цель**

Сформировать систему поддержки менеджмента АГ для врачей, работающих с пациентами гериатрического профиля в соответствии с актуальными данными российской и зарубежной литературы.

В исследовании было выделено 2 этапа работ: (1) поиск и анализ литературы, (2) использование no-code-платформы для создания IT-решения и оценка пилотного этапа внедрения.

Методология поиска литературы

В отношении публикаций о связи ССА и АГ был проведен поиск систематических обзоров и мета-анализов по ключевым словам «frailty», «systematic review», «meta-analysis», «network meta-analysis» и их русскоязычными аналогами в базах данных PubMed, eLibrary и CyberLeninka. Поиск ограничивался языком статьи: отбирались статьи на русском или английском языках. В отношении вопросов, связанных со специфическими гериатрическими вмешательствами и АГ, был проведен анализ литературы по известным авторам рабочим группам.

Использование No-code-платформы для создания IT-решения

В настоящее время цифровые технологии широко используются в медицинской сфере. Одним из инновационных направлений в этой области является разработка и применение систем no-code программирования, которые позволяют создавать программные приложения без необходимости написания кода.

Для no-code-разработки использовался сервис Dozator.io. Принцип разработки no-code основан на использовании визуальных инструментов и графических интерфейсов для создания программных решений. Вместо написания кода врачи-разработчики решения использовали готовые блоки, модули описания интерпретаций, исходя из найденных материалов (рис. 1). Сервис был использован для создания интерактивных клинических шкал и подборок материалов, которые можно использовать для внедрения в практику.

Для разработки данного раздела с помощью no-code-платформы Dozator.io использовался фреймворк Kanban, который предполагал (1) создание раздела по согласованному описанию, (2) проверку редактором

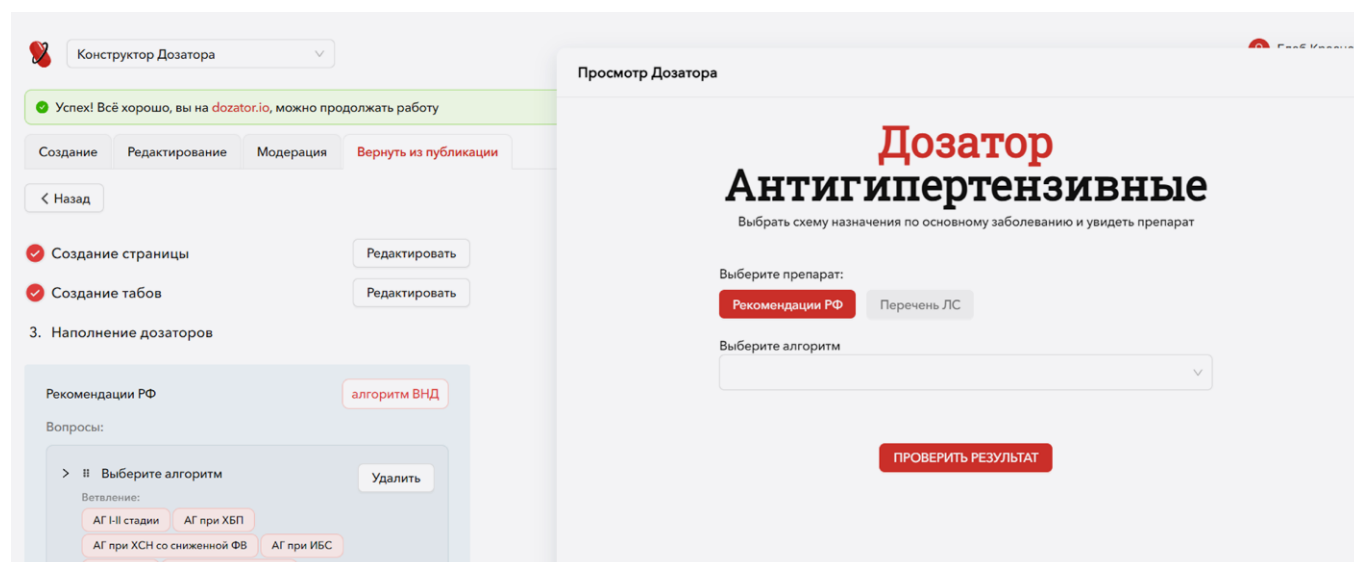


Рисунок 1. Интерфейс сервиса no-code для построения медицинских алгоритмов, поле создания шкалы

Прим.: Врач-редактор может выбрать тип логики подготовки решения и в течение 1–7 ч сформировать раздел или набор шкал

Figure 1. Interface of a no-code platform for building medical algorithms, scale creation field

Note: The physician-editor can select a type of logic for solution development and create a section or a set of scales within 1-7 hours

и (3) модерацию руководителем платформы подготовленного раздела. В случае необходимости внесения правки была доступна опция (4) вернуть из публикации. В работе над одним разделом участвовали 3 специалиста: два врача-редактора и врач-модератор.

Для оценки эффективности и активности в рамках пилотного внедрения использовался сервис Яндекс.Метрика.

Результаты

Этап 1. Поиск и анализ литературы

1.1 Распространенность ССА у пациентов с АГ и направленность связи между АГ и ССА по данным метаанализов

В метаанализ D.L. Vetrano и соавт. (2018) было включено 27 исследований [8]. Размер выборки исследований колебался от 56 до 144 403 участников со средним возрастом от 60 до 81 года. Совокупная распространенность АГ у лиц с ССА составила 72% (95% ДИ от 66 до 79%), а совокупная распространенность ССА у лиц с АГ составила 14% (95% ДИ от 12 до 17%). Этот систематический обзор и метаанализ показывают, что 7 из 10 пожилых людей с ССА страдают от АГ, а примерно 1 из 7 пожилых людей с АГ имеет ССА [8]. Кроме того, это исследование показывает, что связь между ССА и АГ все еще неясна: лишь в нескольких продольных исследованиях оценивалось влияние АГ на частоту возникновения ССА, что дало противоречивые результаты [8].

В одном из исследований из 2 826 участников исходной группы с АГ, не имевших ССА на этапе включения в исследование, у 738 (26%) не развилась

ни преаестения, ни ССА ни через 5, ни через 9 лет наблюдения; 1854 (66%) пациентов остались преаестеничными или у них развилась преаестения на 5-й или 9-й год наблюдения, у 234 (8%) развился ССА на 5-й или 9-й год наблюдения [9].

В метаанализ Н. Liu и соавт. (2023) были включены 14 исследований, в которых приняли участие 185 249 человек [10]. Объединенная распространенность ССА среди пожилых людей с АГ составила 23% (95% ДИ 0,09–0,36) для ССА и 46% (95% ДИ 0,38–0,54) для преаестении. Объединенная распространенность ССА была выше в исследованиях с более высокой долей женщин (24%, 95% ДИ 0,05–0,50), в которых использовались многомерные инструменты – разные элементы комплексной гериатрической оценки (КГО) – для определения ССА (30%, 95% ДИ 0,10–0,51). Возраст, женский пол, депрессия и предыдущие госпитализации были признаны факторами риска развития ССА среди пожилых людей с АГ [10].

В метаанализ К. Ну и соавт. (2021) были включены 6 продольных исследований и одно поперечное исследование с участием 17 403 пациентов с АГ. Риск систематической ошибки во всех включенных исследованиях был оценен как низкий или умеренный. Объединенный HR падений для преаестеничных и аестеничных пациентов составил 1,07 (95% ДИ: 0,83–1,37) и 1,89 (95% ДИ: 1,56–2,27) соответственно. Объединенный HR госпитализаций, связанный с преаестенией и ССА, составил 1,54 (95% ДИ: 1,38–1,71) и 1,94 (95% ДИ: 1,17–3,24) соответственно [11].

В двух исследованиях оценивалось повреждение целевых органов у 908 пациентов с АГ. ССА был

статистически значимо связан с нарушением функции почек, которое определялось по наличию протеинурии, скорректированное OR 2.05 (95% ДИ 1,27–3,30) [11, 12].

В метаанализе О.М. Todd и соавт. (2019) были проанализированы 9 обсервационных исследований с участием 21 906 пожилых людей, в которых сравнивалась смертность от всех причин в среднем за 6 лет. Метаанализ шести исследований показал, что у людей с ССА не было разницы в смертности, связанной с систолическим артериальным давлением (САД) <140 мм рт. ст. по сравнению с САД >140 мм рт. ст. (HR 1,02, 95% ДИ от 0,90 до 1,16). При отсутствии ССА САД <140 мм рт. ст. было связано с более низким риском смерти по сравнению с САД >140 мм рт. ст. (HR 0,86, 95% ДИ от 0,77 до 0,96) [13].

1.2 Выбор целевого АД и специфические гериатрические вмешательства при артериальной гипертензии

В российских клинических рекомендациях по артериальной гипертензии указан целевой уровень АД, уровень САД составляет 130–139 мм рт. ст., а уровень ДАД у всех пациентов с АГ и СД составляет <80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст. [14]. При этом в обзоре доказательной базы целевых уровней АД О.Д. Остроумовой и М.С. Черняевой (2020) было обнаружено, что опубликованные исследования не учитывали разнообразие гериатрической популяции и не включали пациентов с синдромом старческой астении и множественными заболеваниями, а для групп пациентов с перенесенным инсультом не принимался во внимание тип инсульта [15].

1.3 Депрескрайбинг – пересмотр терапии

В клинических рекомендациях сформированы целевые значения АД для людей пожилого возраста, но не представлены разделы, регламентирующие действия врача в случае избыточного снижения АД [15]. В данном контексте становится актуальным пересмотр терапии или депрескрайбинг.

Депрескрайбинг – плановый или ситуационный процесс отмены, замены и снижения дозы лекарств [16]. Согласно данным Г.С. Краснова и соавт. (2021), врачи используют в рутинной практике депрескрайбинг – отмену, замену и снижение дозы препаратов – не используя/не зная данного термина и не применяя фреймворков – ограничительных листов и методов принятия решений [17, 18]. Основными ограничивающими факторами использования депрескрайбинга врачи выделили (1) зону ответственности своей специальности и (2) опасения по поводу вмешательства в план терапии других врачей – по 49,2% и 40,8% соответственно, третий по значимости фактор – отсутствие понимания и обучения депрескрайбингу (32,8%) [17, 18]. Только небольшая группа врачей обладала навыками работы с методологией депрескрайбинга, такими, как STOPP/START критерии [19], изолированным депрескрайбингом – по одной

лекарственной группе – или другими ранее описанными методологиями [20]. В связи с этим необходимо обеспечить ознакомление врача со структурированной методологией практики отмены, замены и снижения дозы ЛС.

В работе о доказательной базе депрескрайбинга при ХСН [21], где оценивались основные классы антигипертензивных препаратов, было отмечено, что основная часть исследований ХСН сосредоточена на депрескрайбинге при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Депрескрайбинг при ХСН имеет ограниченный потенциал применения из-за высокого риска несостоятельности вмешательства и очевидного влияния ряда групп ЛС на прогноз и выраженность клинической симптоматики у пациентов с ХСН. В работе по доказательной базе депрескрайбинга при АГ [22] было отмечено, что он проводился без применения жестких критериев включения пациентов в исследования. При этом в описанных работах были представлены протоколы снижения доз препаратов [23].

В работах, связанных с депрескрайбингом у пациентов с ХСН и АГ, были отмечены факторы риска несостоятельности депрескрайбинга и необходимые для контроля конечные точки [21]. Стоит отметить, что в рамках описанных в систематических обзорах исследований, связь между ССА и депрескрайбингом также не обозначена.

Этап 2. Использование no-code-платформы для создания IT-решения

Для поддержки принятия решений в отношении артериальной гипертензии для пожилых пациентов для проведения исследований были разработаны следующие элементы:

1. Шкалы для оценки наличия синдрома старческой астении у пациента и его описания по гериатрическим шкалам (рис. 3А), в том числе – деменции (рис. 2Б, рис. 3А).

2. Внедрен раздел STOPP/START критериев, который относится к сердечно-сосудистой системе (рис. 2А) [24] и алгоритмы снижения доз препаратов согласно исследованию DANTE [28] для формирования подхода к отмене препаратов при наличии STOPP-критериев, а также алгоритм диагностики ортостатической гипотензии (рис. 3Б).

3. Интегрированы схемы назначения препаратов, согласно клиническим рекомендациям РФ, и их перечень с указанием лекарственных групп, максимальных и минимальных доз (рис. 4). Группа выбрала рекомендации РФ, так как большая часть пользователей no-code-платформы сосредоточена в России.

4. Интегрированы чек-листы контроля безопасности отмены препаратов (рис. 3В).

5. Интегрирована функция присвоения индивидуальных идентификаторов для проведения исследований в медицинских организациях с шифрованием участников.

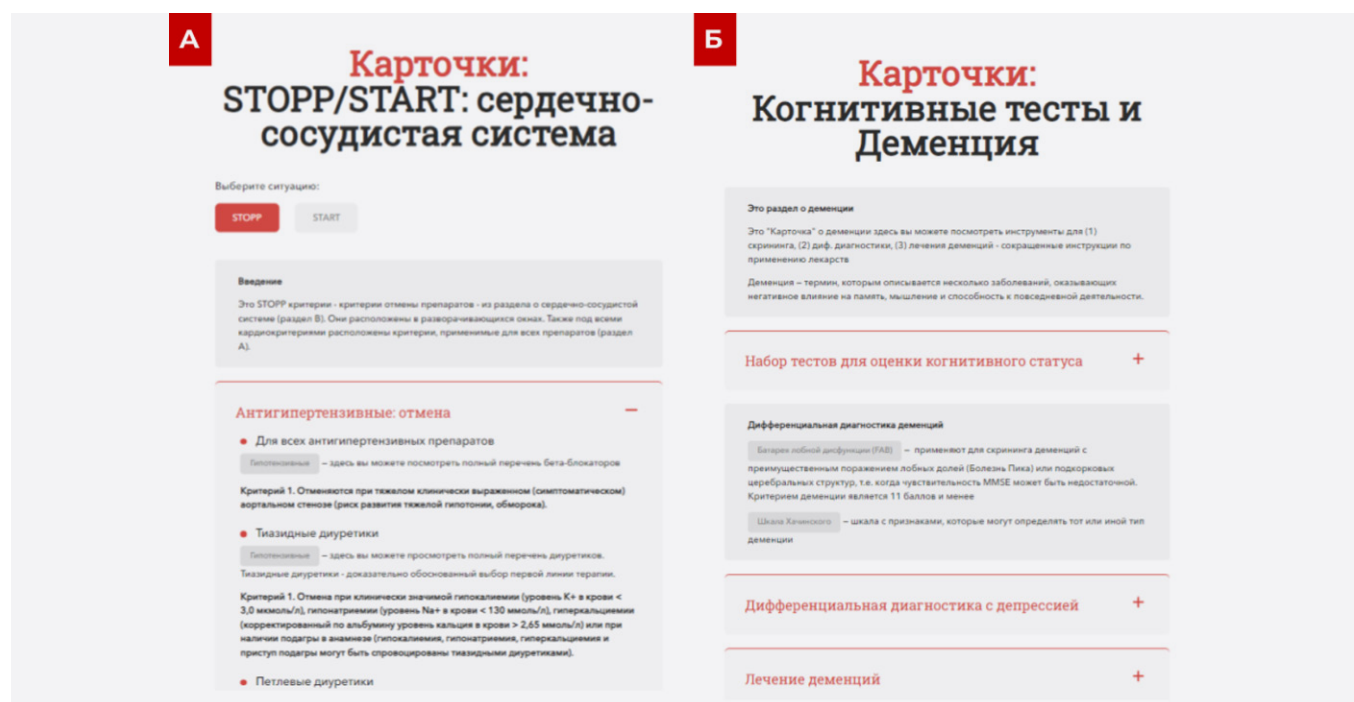


Рисунок 2. Раздел карточки, в котором группируются другие разделы сервиса

Прим.: А – STOPP/START-критерии для препаратов сердечно-сосудистой системы, разбиты по группам препаратов. Б – группировка когнитивных тестов и решений для принятия заключений в отношении пациентов с когнитивными проблемами

Figure 2. Card section in which other platform sections of the service are grouped

Note: A, STOPP/START criteria for cardiovascular drugs categorized by groups; Б, cognitive tests and recommendations for decision-making in patients with cognitive impairment

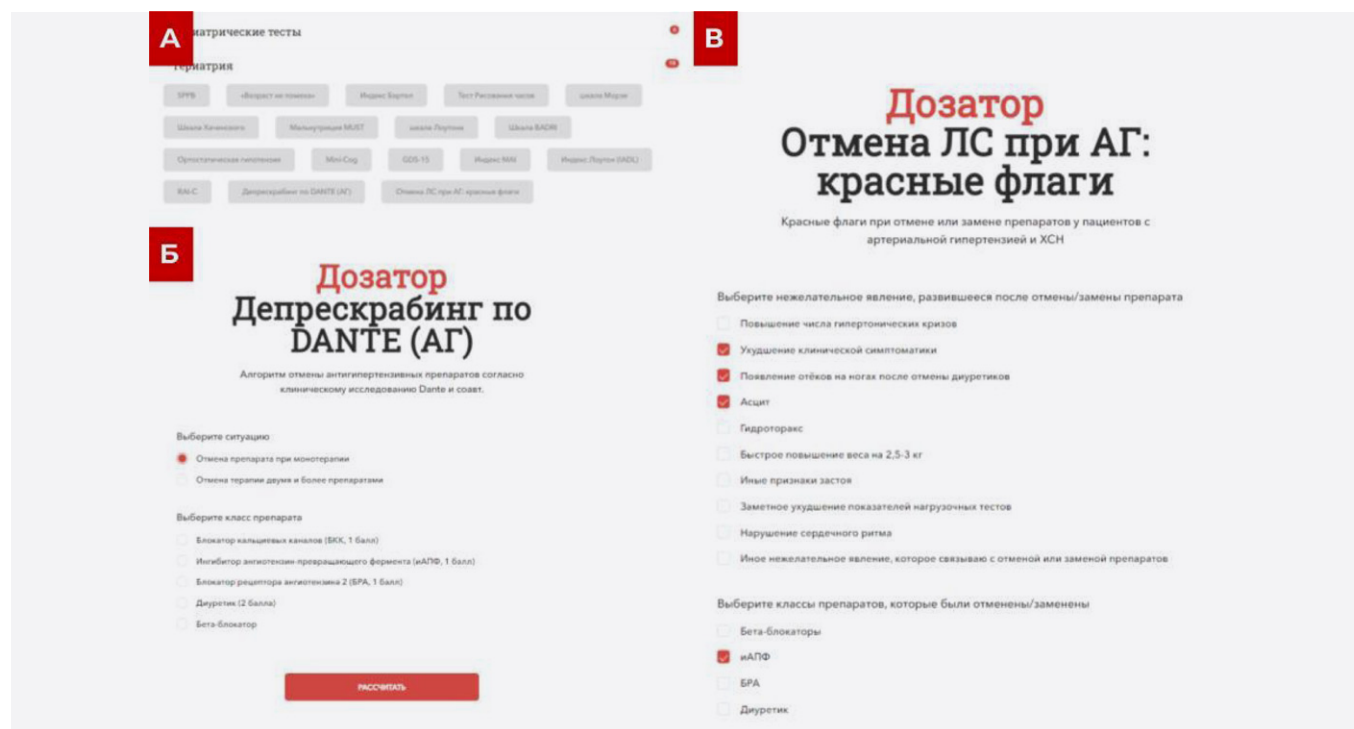


Рисунок 3. Разделы IT-системы поддержки гериатрических решений

Прим.: А – раздел гериатрических тестов и шкал. Б – раздел, в котором описана логика депрескрайбинга – отмены, замены и снижения дозировки лекарств по исследованию DANTE [28], В – красные флаги отмены лекарственных средств

Figure 3. Sections of the clinical decision support system for geriatric physicians

Note: A, section with geriatric tests and scales; Б, section about the deprescribing logic (medication discontinuation or substitution, dose reduction) according to DANTE study [28]; В, red flags of medication discontinuation

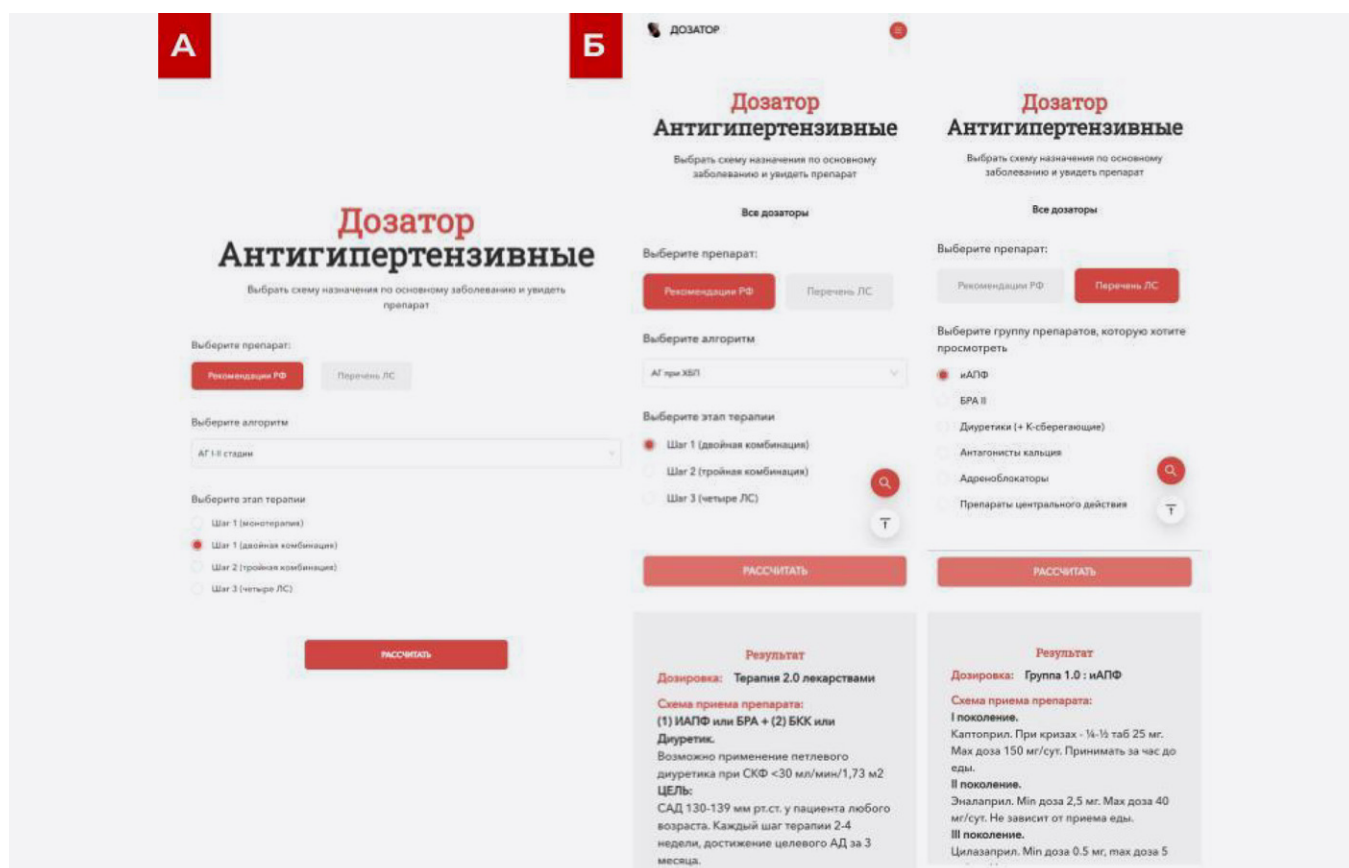


Рисунок 4. Раздел антигипертензивных препаратов с 2 подразделами: рекомендации РФ и перечень ЛС

Прим.: А – версия для десктопа или персонального компьютера. Б – версия для мобильных устройств, адаптивная верстка
Figure 4. Antihypertensive Drug Section with 2 subsections: Russian Guidelines and List of Drugs

Note: A, desktop version; Б, mobile version, responsive web design

Оценка востребованности и корректировки элементов

Часть элементов сервиса распространялась через социальные сети (Вконтакте) и мессенджеры (Telegram) в сети интернет с 21 мая 2024 г. по мере разработки новых элементов с целью изучения их востребованности. Не был включен алгоритм исследования DANTE [23], так как алгоритм не описан в регуляторных документах и публикациях, он требует согласования в рамках отдельного исследования.

Структура географического использования элементов сервиса представлена в Таблице 1.

Благодаря сервису Яндекс. Метрика имелась возможность провести оценку посещаемости отдельных разделов. Элементы КГО – все шкалы и карточки, связанные с КГО, разработанные в рамках подготовки данного решения, были выделены в отдельную группу. Это позволило определить активность пользователей и количество просмотров соответствующих разделов (табл. 2).

Таблица 1
Географическая структура использования разделов согласно сервису Яндекс. Метрика в период с 21 мая по 21 августа 2024 г.

Table 1

Geography of users between May 21 and August 21, 2024 according to Yandex. Metrica

Страна	Число пользователей гериатрического раздела	Доля от общего числа посетителей сервиса за указанный период (n=9 872)	Доля от числа пользователей гериатрической частью
Общее	1052	10,7%	100%
Россия	922	9,3%	87,6%
Казахстан	53	0,5%	5%
Другие страны	77	0,8%	7,3%

Таблица 2
Структура использования комплексной гериатрической оценки
Table 2
Structure of comprehensive geriatric assessment use

Название раздела	Число пользователей	Число просмотров
Элементы КГО (опросники и шкалы)	864	2161
STOPP/START-критерии: сердечно-сосудистая система	179	245
Карточки: деменция	598	1057
Ортостатическая гипотензия	24	35

Обсуждение

Цифровые технологии широко используются в медицинской сфере для улучшения качества оказания медицинской помощи и повышения эффективности работы медицинских учреждений в РФ с фокусом на взаимодействие врач-пациент [24–26]. Однако еще ни одно из представленных российских решений не было выполнено с помощью no-code-платформы. В канадской статье с разработкой на no-code-платформе Pathverse mHealth-мобильного приложения использовали фреймворк Scrum, и разработка заняла 7 мес. [27]. Чистое время разработки с учетом анализа материалов заняло менее 100 ч. Процесс осуществлялся с использованием фреймворка Kanban; эта модель была реализована непосредственно в интерфейсе самого сервиса, где отмечался каждый из этапов движения цифрового решения (рис. 5).

В результате анализа обзоров, систематических обзоров и метаанализов выяснилось, что в ряде изученных, на первый взгляд, вопросов существует довольно высокий уровень неопределенности и следует осторожно относиться к интерпретациям имеющихся данных. Необходимо регулярно – 1 раз в 3–6 мес. – обновлять технические задания к сервису для поддержания актуальности информации [8–15].

Также группа постановила, что необходимо видоизменить часть STOPP/START-критериев для более подробного сбора данных о том, какие именно критерии применялись.

Заключение

С помощью технологии no-code-разработки была создана и внедрена система поддержки гериатрических заключений. Такой подход позволяет быстро разрабатывать решения и оперативно вносить изменения в контентные элементы и внедрять инновационные терапевтические методологии. Исследовательская группа планирует развивать данное направление и провести ряд Real World Data (RWD) исследований с использованием платформы в течение последующего периода – с 2024 по 2026 г.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: Г.С. Краснов, А.Т. Маншарипова, Л.В. Шульженко, В.Ж. Кудабеева
Сбор, анализ и интерпретация данных: В.Ж. Кудабеева, А.Т. Маншарипова, Л.В. Шульженко, Г.С. Краснов
Проведение статистического анализа: В.Ж. Кудабеева, И.В. Першуков
Подготовка и редактирование статьи: В.Ж. Кудабеева, А.Т. Маншарипова, Г.С. Краснов
Исправление статьи: Л.В. Шульженко, И.В. Першуков
Утверждение окончательной версии: А.Т. Маншарипова, Л.В. Шульженко, И.В. Першуков

Author contributions

Concept and design: Krasnov, Mansharipova, Shulzhenko, Kudabaeva
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Kudabaeva, Mansharipova, Shulzhenko, Krasnov
Statistical analysis: Kudabaeva, Pershukov
Manuscript drafting and editing: Kudabaeva, Mansharipova, Krasnov
Manuscript revising: Shulzhenko, Pershukov
Final approval of the version to be published: Mansharipova, Shulzhenko, Pershukov

Литература/References

1. Rohrmann S. Epidemiology of frailty in older people. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1216:21–27. PMID: 31894543. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_3
2. Veronese N, Custodero C, Cella A, et al. Prevalence of multi-dimensional frailty and pre-frailty in older people in different settings: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2021;72:101498. PMID: 34700009. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101498>
3. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet.* 2019;394(10206):1365–1375. PMID: 31609228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31786-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31786-6)
4. Jia Y, Li D, Yu J, et al. Subclinical cardiovascular disease and frailty risk: the atherosclerosis risk in communities study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):321. PMID: 35413794. PMCID: PMC9006603. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02974-z>
5. Stewart R. Cardiovascular disease and frailty: what are the mechanistic links?. *Clin Chem.* 2019;65(1):80–86. PMID: 30504259. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.287318>
6. Краснов Г.С., Давыдов И.В., Булгакова С.В. и др. Гериатрические синдромы, которые вызывают сложности во врачебной практике: результаты e-опроса, предлагаемые решения и депрескрайбинг. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2021;(4):157–170.

Krasnov GS, Davydov IV, Bulgakova SV, et al. Geriatric syndromes that cause difficulties in medical practice: results of a survey, proposed solutions, and deprescribing. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(4):157–170. (In Russ.).

7. Краснов Г.С., Булгакова С.В., Кобзарь А.В. и др. Сравнение показателей востребованности поддержки выбора гипотензивных препаратов по отношению к инструментам дозирования конкретных лекарств у врачей. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;(5):204–218.

Krasnov GS, Bulgakova SV, Kobzar AV, et al. Comparison of demand indicators for the support of the choice of antihypertensive drugs in relation to particular dosing instruments by physicians. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2022;(5):204–218. (In Russ.).

8. Vetrano DL, Palmer KM, Galluzzo L, et al. Joint Action ADVANTAGE WP4 group. Hypertension and frailty: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(12):e024406. PMID: 30593554. PMCID: PMC6318510. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024406>

9. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):635–641. PMID: 17420420. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.7.635>

10. Liu H, Zhou W, Liu Q, Yu J, Wang C. Global prevalence and factors associated with frailty among community-dwelling older adults with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 2023;27(12):1238–1247. PMID: 38151875. <https://doi.org/10.1007/s12603-023-2035-5>

11. Hu K, Zhou Q, Jiang Y, et al. Association between frailty and mortality, falls, and hospitalization among patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2021;2021:2690296. PMID: 33575325. PMCID: PMC7861941. <https://doi.org/10.1155/2021/2690296>

12. Tabara Y, Kohara K, Ochi M, et al. Association of office-based frailty score with hypertensive end organ damage in the J-SHIP cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2016;216:25–31. PMID: 27135153. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.135>

13. Todd OM, Wilkinson C, Hale M, et al. Is the association between blood pressure and mortality in older adults different with frailty? A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2019;48(5):627–635. PMID: 31165151. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz072>

14. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149–218. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>

Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>

15. Остроумова О.Д., Черняева М.С. Доказательная база в отношении целевых уровней артериального давления у пациентов, перенесших инсульт: фокус на гериатрическую популяцию. *Системные гипертензии*. 2020;17(1):51–61. <https://doi.org/10.26442/2075082x.2020.1.200039>

Ostroumova OD, Cherniaeva MS. Evidence base regarding target levels of arterial pressure in patients after a stroke: focus on a geriatric population. *Systemic Hypertension*. 2020;17(1):51–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/2075082x.2020.1.200039>

16. Краснов Г.С., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О., Николаева А.В., Рождественская О.А. Классификация депрескрайбинга и его применение у пожилого пациента

с когнитивными нарушениями. *Врач*. 2021;32(6):82–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-16>

Krasnov G, Bulgakova S, Treneva E, Zakharova N, Nikolaeva A, Rozhdestvenskaya O. Classification of deprescribing and its use in an elderly patient with cognitive impairment. *Vrach*. 2021;32(6):82–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-16>

17. Краснов Г.С., Булгакова С.В., Давыдов И.В. и др. Готовность к депрескрайбингу: сравнение позиций врачей различных специальностей. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;(1):205–223.

Krasnov GS, Bulgakova SV, Davydov IV, et al. Readiness for deprescribing: comparison of positions in doctors of various specialties. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2023;(1):205–223. (In Russ.).

18. Краснов Г.С., Булгакова С.В., Давыдов И.В., Тренева Е.В., Курмаев Д.П., Аль Мажмай Н.М.Х. Модель деятельности врачей при менеджменте полипрагмазии: результаты е-опроса, готовность к депрескрайбингу и барьеры для его применения. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;(4):60–73.

Krasnov GS, Bulgakova SV, Davydov IV, Treneva EV, Kurmaev DP, Al majmai NMH. Geriatricsyndromesthatcausedifficultiesinmedicalpractice: resultsofane-survey, proposedsolutions, anddeprescribing. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2022;(4):60–73. (In Russ.).

19. Рунихина Н.К., Черняева М.С., Малая И.П. и др. STOPP/START критерии версия 3. Обновленный инструмент для борьбы с полипрагмазией у гериатрических пациентов. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023;(4):273–288. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2023-273-288>

Runikhina NK, Cherniaeva MS, Malaya IP, et al. Enhanced STOPP/START criteria: a tool for managing polypharmacy in older population. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023;(4):273–288. (In Russ.). <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2023-273-288>

20. Под ред. Д.А. Сычев. *Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения*. ЦОП Профессия; 2018.

Sychev DA, ed. *Polypharmacy in Clinical Practice: Problems and Solutions*. TsOP Professiya; 2018. (In Russ.).

21. Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В., Кочетков А.И., Переверзев А.П., Краснов Г.С. Лечение хронической сердечной недостаточности: возможен ли депрескрайбинг?. *Кардиология*. 2020;60(3):126–136. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n779>

Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotovskaya YuV, Kochetkov AI, Pereverzev AP, Krasnov GS. Treatment of chronic heart failure: is deprescribing possible?. *Kardiologiya*. 2020;60(3):126–136. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n779>

22. Остроумова О.Д., Черняева М.С., Сычев Д.А. Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(1):82–93. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-14>

Ostroumova OD, Cherniaeva MS, Sychev DA. Deprescribing antihypertensive drugs in patients of older age groups. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):82–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-14>

23. Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, van der Grond J, de Craen AJ, van der Mast RC. Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: the DANTE Study Leiden. *Age Ageing*. 2016;45(2):249–255. PMID: 26758532. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv199>

24. Котельникова Е.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П. Возможности телемедицинского мониторинга факторов риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: опыт использования пациент-ориентированной модели дистанционной реабилитационной помощи. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021;65(6):549–556. <https://doi.org/10.47470/0044-197x-2021-65-6-549-556>

Kotelnikova EV, Senchikhin VN, Lipchanskaya TP. Possibilities of telemedical monitoring risk factors in patients with cardiovascular diseases: experience of using a patient-oriented model of remote rehabilitation care. *Health Care of the Russian Federation*. 2021;65(6):549–556. (In Russ.). <https://doi.org/10.47470/0044-197x-2021-65-6-549-556>

25. Фатенков О.В., Дьячков В.А., Рубаненко А.О., Рубаненко О.А., Рябов А.Е., Шукин Ю.В. Система поддержки принятия врачебных решений в прогнозировании тяжести хронической сердечной недостаточности. *Медицинский альманах*. 2021;(1):16–23.

Fatenkov OV, Dyachkov VA, Rubanenko AO, Rubanenko OA, Ryabov AE, Shchukin YV. Medical decision-support system in estimation of chronic heart failure severity. *Medical Almanac*. 2021;(1):16–23. (In Russ.).

26. Авдонина Н.Г., Болгова Е.В., Ионов М.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Результаты применения системы поддержки принятия решений в лечении артериальной гипертензии – контроль корректности ввода данных в электронную историю болезни. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(6):704–709. <https://doi.org/10.18705/1607-419x-2018-24-6-704-709>

Avdonina NG, Bolgova EV, Ionov MV, Zvartau NE, Konradi AO. The decision support system in the treatment of arterial hypertension – control of the data entry into the electronic chart. *Arterial Hypertension*. 2018;24(6):704–709. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419x-2018-24-6-704-709>

27. Liu S, La H, Willms A, Rhodes RE. A “no-code” app design platform for mobile health research: development and usability study. *JMIR Form Res*. 2022;6(8). PMID: 35980740. PMCID: PMC9437789. <https://doi.org/10.2196/38737>

Сведения об авторах

Кудабеева Венера Жанарбековна, врач-кардиолог, докторант 2-го года обучения, Казахстанско-Российский медицинский университет (Алматы, Республика Казахстан). <https://orcid.org/0000-0002-1817-9825>

Маншарипова Алмагуль Тулеуовна, д. м. н., профессор кафедры общей медицины, Казахстанско-Российский медицинский университет (Алматы, Республика Казахстан). <https://orcid.org/0000-0002-5318-0995>

Шульженко Лариса Владимировна, д. м. н., заведующая отделением пульмонологии, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующая кафедрой пульмонологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>

Краснов Глеб Сергеевич, врач-гериатр, сооснователь сервиса Dozator.io, генеральный директор, ООО «Точное дозирование» (Самарская область, Россия); ТОО «Диджитал Доктор Казахстан» (Алматы, Республика Казахстан). <https://orcid.org/0000-0002-7622-5850>

Першуков Игорь Викторович, д. м. н., врач-кардиолог, сердечно-сосудистый хирург, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Бобровская районная больница (Бобров, Россия); профессор кафедры, Ошский государственный университет (Ош, Кыргызстан); профессор кафедры, Казахстанско-Российский медицинский университет (Алматы, Казахстан). <https://orcid.org/0000-0002-5356-1886>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Группа авторов благодарит ядро команды экспертизы и разработки сервиса Dozator.io – Анну Кобзарь и Александра Швецова – за предоставленный функционал, а также – философа Петра Георгиевича Щедровицкого за вклад в развитие представлений о производительности труда.

Author credentials

Venera Zh. Kudabaeva, Cardiologist, 2nd Year Doctoral Candidate, Kazakh-Russian Medical University (Almaty, Kazakhstan). <https://orcid.org/0000-0002-1817-9825>

Almagul T. Mansharipova, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of General Medicine, Kazakh-Russian Medical University (Almaty, Kazakhstan). <https://orcid.org/0000-0002-5318-0995>

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonology, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the Department of Pulmonology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>

Gleb S. Krasnov, Geriatric Physician, Dozator.io Cofounder, General Director, Tochnoe dozirovanie LLC (Yuzhnyi Gorod microdistrict, Samara Region, Russian Federation); General Director, Digital Doctor Kazakhstan LLP (Almaty, Kazakhstan). <https://orcid.org/0000-0002-7622-5850>

Igor V. Pershukov, Dr. Sci. (Med.), Cardiologist, Cardiovascular Surgeon, Interventional Cardiologist, Bobrov District Hospital (Bobrov, Voronezh Region, Russian Federation); Professor at the Department, Osh State University (Osh, Kyrgyzstan); Professor at the Department, Kazakh-Russian Medical University (Almaty, Kazakhstan). <https://orcid.org/0000-0002-5356-1886>

Conflict of interest: none declared.

Acknowledgments:

We thank Anna Kobzar and Aleksandr Shvetsov, the core of the Dozator.io expertise and development team, for providing the software, and Pyotr G. Shchedrovitskiy, philosopher, for his contribution to ideas of labor productivity.



Роль внутрисосудистых методов исследования при выполнении чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с бифуркационным поражением ствола левой коронарной артерии

©С.К. Логинова, Ш.Ш. Фатуллоева, Г.Р. Дечев, Д.А. Максимкин*

Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

* Д.А. Максимкин, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, danmed@bk.ru

Поступила в редакцию 22 июля 2024 г. Исправлена 2 октября 2024 г. Принята к печати 19 октября 2024 г.

Резюме

Ежегодно в Российской Федерации отмечается увеличение оперативных вмешательств у пациентов с поражениями ствола левой коронарной артерии, которые принято считать одними из самых сложных для эндоваскулярного лечения по причине высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При такого характера поражениях ангиографическая оценка затруднительна, а врачи-хирурги не редко сталкиваются с рядом сложностей при выполнении вмешательств. Для того, чтобы избежать осложнений и улучшить отдаленные результаты перед проведением вмешательства необходимо точно определить целесообразность его выполнения, оценить особенности поражения и выбрать наиболее эффективный метод лечения. Осуществить эту задачу помогают внутрисосудистые методы исследования, такие как измерение фракционного резерва кровотока, внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография.

Последние данные демонстрируют эффективность применения внутрисосудистых методов исследования на каждом из этапов оперативного вмешательства, однако до сих пор остается ряд спорных и дискуссионных вопросов, требующих внимания и дальнейшего изучения.

В статье представлен обзор последних исследований по применению внутрисосудистых методов исследования для оптимизации чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с поражениями ствола левой коронарной артерии, а также изучены нерешенные вопросы.

Ключевые слова: ствол левой коронарной артерии, бифуркационные стенозы, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография, фракционный резерв кровотока

Цитировать: Логинова С.К., Фатуллоева Ш.Ш., Дечев Г.Р., Максимкин Д.А. Роль внутрисосудистых методов исследования при выполнении чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с бифуркационным поражением ствола левой коронарной артерии. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):119–127. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-119-127>

Role of Intravascular Imaging in Percutaneous Coronary Interventions for Left Main Coronary Bifurcation Lesions

©Svetlana K. Loginova, Shoista Sh. Fatulloeva, Gumer R. Dechev, Daniil A. Maximkin*

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

* Daniil A. Maximkin, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, ulitsa Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russian Federation, danmed@bk.ru

Received: July 22, 2024. Received in revised form: October 2, 2024. Accepted: October 19, 2024.

Abstract

The number of interventions for left main coronary bifurcation lesions in the Russian Federation increase annually. Such lesions are among the most challenging cases for endovascular treatment due to a high risk of cardiovascular complications. They are difficult to assess by angiography, and surgeons frequently encounter difficulties during interventions. To avoid complications and improve long-term outcomes, it is crucial to accurately determine the appropriateness of an intervention, assess characteristics of the lesion, and choose the most effective treatment strategy, and intravascular imaging methods, such as fractional flow reserve measurement, intravascular ultrasonography, and optical coherence tomography, can assist in doing so. Recent research demonstrates the effectiveness of these imaging methods at each stage of surgery; however, several contentious and debatable issues that warrant attention and further investigation remain. This article reviews the latest research regarding the use of intravascular imaging to optimize percutaneous coronary interventions in patients with left main coronary bifurcation lesions, as well as to highlight unresolved issues that require further exploration.



Keywords: left main coronary artery, bifurcation lesion, intravascular ultrasonography, optical coherence tomography, fractional flow reserve

Cite this article as: Loginova SK, Fatulloeva SSh, Dechev GR, Maximkin DA. Role of intravascular imaging in percutaneous coronary interventions for left main coronary bifurcation lesions. *Innovative Medicine of Kuban.* 2025;10(1):119–127. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-119-127>

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется увеличение оперативных вмешательств у пациентов с различными стенозами ствола левой коронарной артерии (СЛКА), которые считаются одними из самых сложных для эндоваскулярного лечения, так как ассоциируются с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Более, чем у 80% пациентов атеросклеротическая бляшка локализуется в области бифуркации с распространением на две, а иногда и три крупные коронарные артерии, нарушая кровоснабжение большого объема миокарда. Это, в свою очередь, значительно усложняет проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), особенно при наличии кальциноза [3–5]. В то же время риск смерти при медикаментозном лечении таких пациентов без хирургической помощи может достигать 50% при наблюдении в течение 2-х лет [6].

Бифуркационные стенозы СЛКА, согласно классификации А. Medina, разделяют на «истинные» (с поражением боковой ветви бифуркации) и «ложные» (без вовлечения боковой ветви бифуркации). От типа поражения зависит тактика вмешательства, в связи с чем важно иметь объективную информацию о характере поражения бифуркации СЛКА [7].

Оценка поражения СЛКА на основе ангиографической картины не всегда объективна, в связи с чем трудно судить о степени распространения атеросклеротической бляшки в артерии бифуркации [8]. Особенно непредсказуемыми в такой ситуации бывают «ложные» бифуркационные стенозы, когда атеросклеротическая бляшка локализуется в терминальном отделе СЛКА и/или в устье одной из отходящих артерий, и сужает просвет сосуда более, чем на 50% от его диаметра. При таких поражениях невозможно адекватно определить истинную степень сужения СЛКА в терминальном отделе, а также распространенность бляшки из устьев ветвей бифуркации в СЛКА. Ошибки в интерпретации поражения могут усложнять ход оперативного вмешательства и провоцировать развитие периоперационных осложнений [8].

Получить объективную информацию о структуре атеросклеротической бляшки в области бифуркации и оценить гемодинамическую значимость имеющегося стеноза помогают внутрисосудистые методы исследования, такие как измерение фракционного резерва кровотока (ФРК), внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография (ОКТ) [8].

Согласно последним исследованиям и действующим международным клиническим рекомендациям, не вызывает сомнения тот факт, что внутрисосудистые методы исследования позволяют оптимизировать ЧКВ, повышая их эффективность и безопасность. При этом особенности выполнения эндоваскулярных вмешательств у пациентов со стенозами СЛКА ранее никогда не рассматривались в национальных и международных рекомендациях до 2024 г. Тактика лечения таких пациентов основывалась на заключениях консенсусов профильных специалистов [2, 9–12].

В обновленной версии рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению хронического коронарного синдрома, использование внутрисосудистых методов исследования (ВСУЗИ или ОКТ) при поражениях СЛКА имеет самый высокий класс доказательности 1А и рекомендовано для всех пациентов, которым планируется эндоваскулярное вмешательство [2]. Тем не менее, в реальной практике примерно половина выполняемых эндоваскулярных операций у пациентов со стенозами СЛКА проходят без применения методов внутрисосудистой визуализации (ВСВ).

Положительное влияние внутрисосудистых методов исследования на исходы пациентов, а именно снижение частоты возникновения инфаркта миокарда на 17–19% и кардиальной смертности на 44–51%, также подтверждается данными метаанализов (табл. 1).

Из двух существующих модальностей внутрисосудистой визуализации (ВСУЗИ и ОКТ) – первая, по данным клинических рекомендаций и консенсусных документов, имеет большую доказательную базу по сравнению со второй [2]. Однако в рандомизированных клинических исследованиях представлено достаточно свидетельств, демонстрирующих сопоставимые результаты обеих методик [16–18].

Следует отметить, что большинство крупных исследований по изучению методов ВСВ, представленных в литературе, не включали пациентов с бифуркационными стенозами СЛКА либо количество таких пациентов было весьма ограничено. Лишь только за последние несколько лет появились серьезные исследования, в которых изучались вопросы применения методов ВСВ именно у пациентов со стенозами СЛКА (табл. 2).

Представленные исследования демонстрируют очевидное преимущество методов ВСВ, в том числе у пациентов со стенозами СЛКА как в отношении исходов, так и интраоперационных осложнений. Тем не менее, такие пациенты не рассматриваются с точки

Таблица 1

Результаты метаанализов, сравнивающих ЧКВ под контролем внутрисосудистых методов исследования с ЧКВ под ангиографическим контролем

Table 1

Results of meta-analyses comparing intravascular imaging-guided vs angiography-guided percutaneous coronary interventions

Исследования	Год	Количество исследований	Кол-во пациентов	Группы сравнения	Результаты
T. Kuno и соавт. [13]	2023	32	22684	ЧКВ под ангиографическим контролем, ЧКВ под контролем ФРК, ЧКВ под контролем ВСВ (ВСУЗИ, или ОКТ)	ЧКВ под контролем ВСВ уменьшает: частоту больших сердечно-сосудистых осложнений на 28%, кардиальную смертность на 44%, инфаркт миокарда (ИМ) на 19%, тромбоз стента на 52%, реваскуляризацию целевого сосуда на 25%. Выполнение ЧКВ под контролем ФРК по сравнению с ЧКВ под ангиографическим контролем уменьшает частоту больших сердечно-сосудистых осложнений, риск ИМ
G.W. Stone и соавт. [14]	2024	22	15964	ЧКВ под ангиографическим контролем, ЧКВ под контролем ВСВ (ВСУЗИ или ОКТ)	ЧКВ под контролем ВСВ уменьшает: кардиальную смертность на 45%, реваскуляризацию ЦС на 28%, тромбоз стентов на 48%, ИМ на 17%, общую смертность на 25%. Результаты были схожими при использовании как ВСУЗИ, так и ОКТ
J. Sreenivasan и соавт. [15]	2024	16	7814	ЧКВ под ангиографическим контролем, ЧКВ под контролем ВСВ (ВСУЗИ, или ОКТ)	ЧКВ под контролем ВСВ уменьшает: частоту больших сердечно-сосудистых осложнений на 33%, кардиальную смертность на 51%, ИМ в целевом сосуде (ЦС) на 39%, тромбоз стентов на 37%, реваскуляризацию ЦС на 40%, общую смертности на 19%, ИМ на 18%

Таблица 2

Исследования эффективности внутрисосудистых методов исследования у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии

Table 2

Studies on the effectiveness of intravascular imaging methods in patients with left main coronary artery lesions

Название исследования	Год	Кол-во пациентов	Кол-во пациентов с поражением СЛКА	Группы сравнения	Результаты
ROCK cohort II [19]	2022	730	730 (без разделения на типы по A. Medina)	ЧКВ под контролем ОКТ n=162, ЧКВ под контролем ВСУЗИ n=215, ЧКВ под ангиографическим контролем n=353	Реваскуляризация ЦС при ЧКВ с ВСВ – 12,7% ($p=0,039$), без разницы между ОКТ и ВСУЗИ ($p=0,26$); при ЧКВ под контролем ангиографии – 21,2% ($p=0,039$). ВСВ предиктор свободы от вмешательства на ЦС (HR 0,46; 95% CI 0,23–0,93; $p=0,03$). Реваскуляризация ЦС в течение 1 года по данным ВСУЗИ – 6%, по данным ОКТ 7, по данным ангиографии – 16% ($p=0,03$)
OCTIVUS [18]	2024	1475	251 (без разделения на типы по A. Medina.)	ЧКВ под контролем ОКТ n=756 и ЧКВ под контролем ВСУЗИ n=719	Первичная конечная точка у 56 пациентов по данным ВСУЗИ – 7,4%; по данным ОКТ у 47 пациентов – 6,5% ($p=0,50$) Частота процедурных осложнений ВСУЗИ – 1,7%; ОКТ – 3,4% ($p=0,03$).
OCTOBER [20]	2023	1201	227 (разделение по типам по A. Medina представлены для всех бифуркационных поражений) Поражения 0.0.1 по A. Medina исключались из исследования.	ЧКВ под контролем ОКТ, ЧКВ под контролем ангиографии	Поражение ЦС ниже в группе ЧКВ под контролем ОКТ, чем в группе ЧКВ под контролем ангиографии (14 против 19% соответственно, HR 0,79, 95% ДИ: 0,40–1,51)

Продолжение таблицы 2/Continued

Название исследования	Год	Кол-во пациентов	Кол-во пациентов с поражением СЛКА	Группы сравнения	Результаты
RENOVATE-COMPLEX-PCI [21]	2023	1620	192	ЧКВ под контролем ВСУЗИ, ЧКВ под контролем ангиографии	Первичная конечная точка в группе ВСУ у 76 пациентов (7,7%) и у 60 пациентов (12,3%) в группе ангиографии (коэффициент риска 0,64; 95% ДИ от 0,45 до 0,89; $p=0,008$). Кардиальная смерть в группе ВСУ у 16 пациентов (1,7%) и у 17 пациентов (3,8%) в группе ангиографии; ИМ ЦС – 38 пациентов (3,7%) и 30 (5,6%) соответственно
OPTIVUS-COMPLEX PCI [22]	2023	1021	1362 (без разделения на типы по A. Medina.)	ЧКВ под контролем ВСУЗИ, ЧКВ под контролем ангиографии, аортокоронарное шунтирование АКШ	Первичная конечная точка (совокупность смерти, ИМ, инсульта или любой коронарной реваскуляризации) – в группе ЧКВ под контролем ВСУЗИ, ниже, чем в группе ЧКВ под ангиографическим контролем (10,4 против 23,3%; $p<0,001$) и ниже, чем в группе аортокоронарного шунтирования (11,8 против 16,5%; $p=0,02$). Стратегия ЧКВ менялась под влиянием ВСУЗИ, на этапе имплантации стента была изменена в 39,6% наблюдений

зрения существующей классификации, разделяющей бифуркационные стенозы на «истинные» и «ложные», в связи с чем, пациенты с устьевыми «ложными» стенозами могут попадать в общую когорту и не подвергаться дополнительному анализу.

В отношении существующих методов ВСУ также нет до сих пор однозначного ответа, какой из них обладает наибольшей эффективностью в улучшении клинических исходов пациентов и профилактики осложнений у пациентов со стенозами СЛКА. Большинство представленных исследований показывают отсутствие достоверных различий по указанным критериям между ВСУЗИ или ОКТ. Лишь в некоторых исследованиях отмечается, что ОКТ может выступать в качестве альтернативы ВСУЗИ у пациентов с поражением СЛКА, за исключением случаев устьевого поражения [2, 10].

Учитывая изложенное, в настоящее время не представляется возможным ответить какой метод ВСУ предпочтительнее у пациентов со стенозами СЛКА на каждом из этапов ЧКВ, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Роль внутрисосудистой визуализации на каждом из этапов ЧКВ

Предоперационная оценка поражения

Методы ВСУ позволяют достоверно измерить показатели СЛКА, необходимые для формирования оптимальной тактики вмешательства: референсные диаметры артерии, минимальную площадь просвета (МПП), состав и объем атеросклеротической бляшки, длину

поражения [2]. Более того, важно изучить распространение атеросклеротической бляшки в СЛКА из устья передней нисходящей и огибающей артерии, что может изменить интраоперационную тактику [12, 23].

Следует отметить, что референсные диаметры артерий и МПП являются важными показателями, влияющими на прогноз таких пациентов. При измерении референсных диаметров артерии важно помнить о технических особенностях использования ВСУЗИ и ОКТ, которые могут повлиять на достоверность измерений. Так, большая глубина проникновения ультразвукового сигнала при ВСУЗИ и отсутствие необходимости в очистке просвета артерии от эритроцитов с помощью контрастного вещества делает этот метод предпочтительным для пациентов с нарушением функции почек и позволяет использовать его для визуализации устья СЛКА, особенно при его больших размерах [11].

Оптическая когерентная томография, в свою очередь, за счет большей разрешающей способности позволяет точнее определить диаметр артерии, так как результаты ВСУЗИ несколько завышают истинные размеры. Достоверное измерение диаметра артерии очень важно с точки зрения дальнейшего стентирования, так как неполное прилегание структур стенки к стенке артерии (малъаппозиция) является мощным предиктором раннего тромбоза и рестеноза [9].

Минимальная площадь просвета, согласно современным исследованиям, является ключевым показателем для принятия решения о выполнении

реваскуляризации у больных со стенозами СЛКА. Так, в исследовании J.M. de la Torre Hernandez и соавт. (2011) было выявлено, что значение МПП 6 мм^2 имело самую высокую чувствительность и специфичность для выявления ишемии. Через 2 года исход неоперированной группы пациентов был эквивалентен исходу реваскуляризированной группы с МПП $>6 \text{ мм}^2$ [24].

Тем не менее, авторы консенсуса по ВСВ утверждают, что для пациентов с бифуркационными стенозами СЛКА допустимы различные пороговые значения МПП для определения ишемии [9]. Так, в азиатском исследовании S.J. Park и соавт. (2014) показано, что значение МПП, равное $4,5 \text{ мм}^2$, выявленное методом ВСУЗИ, коррелирует с ФРК $\leq 0,8$ [25]. Напротив, в американском исследовании V. Jasti и соавт. (2004), значение МПП $<5,9 \text{ мм}^2$, полученное также методом ВСУЗИ, имело большую корреляцию с ФРК $<0,75$ [26]. На основании этих исследований было сделано заключение, что у больных с поражением СЛКА и МПП от $4,5$ до 6 мм^2 – ВСВ необходимо дополнять оценкой физиологических индексов [9]. Следует подчеркнуть, что данные пороговые значения были установлены только на основе данных ВСУЗИ. И даже при наличии исследований, свидетельствующих о схожести полученных результатов, должны быть интерпретированы оператором при применении ОКТ с осторожностью [2].

Прогностическая ценность измерения МПП при устьевых поражениях основных ветвей бифуркации СЛКА в настоящее время изучена слабо, поэтому на основании этого показателя нельзя безопасно отсрочить их реваскуляризацию, что ограничивает использование методов ВСВ для пациентов с «ложными» бифуркационными стенозами СЛКА [2].

Таким образом, применение ВСВ во время операции играет важную роль не только в предоперационной оценке поражения, но и в разработке стратегии ЧКВ при бифуркационных стенозах СЛКА. При этом особое внимание необходимо уделять визуализации устьев передней нисходящей и огибающей артерий [12, 23].

Оценка результатов операции

Использование методов ВСВ для оценки результатов операции также играет ключевую прогностическую роль. Так, например, обнаружение недораскрытия стента, краевых диссекций интимы или протрузии бляшки в просвет артерии через структуры стента, а также смещение «карины» бифуркации после оптимизации стентирования, можно своевременно устранить, что повышает эффективность выполненного ЧКВ.

Мальаппозиция стента во время смены и переориентации проводников (рекроттинг) может способствовать тому, что проводники пройдут между стенкой и стенкой артерии, что создает технические трудности для последующих этапов бифуркационного

стентирования [8]. Краевая диссекция, в зависимости от глубины, положения, длины, угла наклона лоскута и остаточной площади просвета, может потребовать или не потребовать вмешательства. Крупные диссекции с окружностью $>60^\circ$ и/или протяженностью $>2 \text{ мм}$, с вовлечением более глубоких слоев и локализованные дистальнее стента, увеличивают риск развития неблагоприятных событий и требуют последующего вмешательства [9, 27]. Смещение «карины» невозможно обнаружить по данным ангиографии, в то же время, оставив такое осложнение без коррекции, значительно повышается риск поздних тромбозов [5].

Исследователями разработаны критерии оптимальной имплантации стента: МПП внутри стентированного сегмента $>5 \text{ мм}^2$ или $>80\%$, или $>90\%$ средней (проксимальной и дистальной) от значения референсной площади поперечного сечения; стеноз проксимального и дистального краев стента в пределах 5 мм $<50\%$; отсутствие диссекции, охватывающей медиальную слой стенки артерии, длиной $<3 \text{ мм}$ [28]. Или возможно использование правила «5–6–7–8», где 5 мм^2 – оптимальное значение МПП для ОА, 6 мм^2 – для ПНА, 7 мм^2 – для СЛКА и 8 мм^2 в зоне бифуркации [9, 11, 13].

Однако в недавнем исследовании J.H. Kim и соавт. (2024) определены другие минимальные пороговые значения МПП, которые демонстрируют лучшие отдаленные 5-летние результаты у пациентов после ЧКВ под контролем внутрисосудистой визуализации: для ПНА $\geq 8,3 \text{ мм}^2$, для ОА $\geq 5,7 \text{ мм}^2$, для СЛКА $\geq 11,8 \text{ мм}^2$. При этом отмечается, что у пациентов с недораскрытием стента в устье обеих крупных ветвей бифуркации СЛКА наблюдается высокая частота больших кардиальных осложнений в течение 5 лет по сравнению с недораскрытием стента в устье лишь одной из артерий либо оптимально имплантированными стентами [29].

Роль внутрисосудистой физиологии на каждом из этапов ЧКВ

ЧКВ на СЛКА под контролем внутрисосудистой физиологии имеет худшие клинические исходы по сравнению с ЧКВ под контролем визуализирующих методик. Однако, несмотря на это, измерение физиологических индексов может быть вариантом выбора в каждой индивидуальной ситуации [21]. Выполнить оценку коронарной физиологии возможно с помощью определения гиперемического или негиперемических индексов (НГИ). Гиперемическим индексом является ФРК. Важным ограничивающим фактором для ряда пациентов является то, что введение гиперемического агента сопряжено с риском возникновения жизнеугрожающих побочных эффектов – желудочковых нарушений ритма сердца. Вариантом выбора для таких пациентов могут быть методы с определением НГИ.

Результаты измерения гиперемических и негиперемических индексов являются сопоставимыми и не демонстрируют разницу в отдаленных прогнозах пациентов [2, 30–31]. Однако иногда при определении физиологической значимости коронарных стенозов значения ФРК и НГИ могут не совпадать, что происходит примерно в 20% случаев [32]. При этом ответа на вопрос какому индексу можно доверять больше до сих пор не существует, в особенности при оценке значимости стенозов СЛКА [33–35].

Предоперационная оценка

Роль предоперационной оценки функциональной значимости стенозов известна давно, измерение ФРК и НГИ помогает безопасно отсрочить реваскуляризацию и, согласно существующим рекомендациям, имеет класс доказательности 1А [2]. На сегодняшний день в литературе представлены убедительные научные данные, демонстрирующие нам, что физиологическая оценка поражений СЛКА позволяет безопасно отсрочить реваскуляризацию у пациентов, имеющих значение ФРК > 0,80 или НГИ > 0,89 [2, 24, 31, 33]. В то же время известно, что при стенозах СЛКА и проксимального сегмента ПНА чаще всего наблюдается несоответствие ФРК и НГИ, в связи с чем некоторые исследователи предостерегают от использования НГИ при данном типе поражения [36].

Напротив, в недавних исследованиях регистров DEFINE-LM и iLITRO-EPIC07 доказана безопасность отложенной реваскуляризации поражения СЛКА на основе НГИ и продемонстрированы схожие неблагоприятные исходы в сравнении с пациентами, которым была выполнена реваскуляризация СЛКА [24, 30]. Прямое сравнение ФРК и НГИ при поражении СЛКА на основе данных регистра DEFINE-LM свидетельствует о том, что отсрочка реваскуляризации СЛКА под контролем НГИ оказалась безопаснее по сравнению с ФРК, что указывает на то, что физиологически значимые НГИ не следует игнорировать, несмотря на обнадеживающие результаты других форм оценки значимости поражения, таких как ФРК или ВСУЗИ [33].

До сих пор не существует единого мнения как действовать в ситуации, когда получено значение ФРК или НГИ в «серой» зоне, однако уже сейчас понятно, что, принимая окончательное решение, важно использовать мультимодальный подход. О целесообразности комбинированного подхода физиологической оценки и методов ВСУ в принятия решений о реваскуляризации упоминается лишь в недавно опубликованном исследовании iLITRO-EPIC07, однако оно отличается немногочисленной выборкой пациентов [30].

Послеоперационная оценка

Оценка коронарной физиологии после имплантации стента является чрезвычайно значимой опцией при выполнении бифуркационного стентирования

СЛКА. ФРК и НГИ наравне с визуализирующими методами исследования можно использовать для оптимизации ЧКВ путем выявления физиологически неоптимальных результатов и определения необходимости проведения дополнительного вмешательства [37]. При этом важно помнить, что успешный результат вмешательства по данным ангиографии не означает достижение оптимального физиологического результата реваскуляризации [38]. Неоптимальное значение ФРК после успешного ЧКВ под ангиографическим контролем встречается примерно в 30% наблюдений [36]. Учитывая, что целью реваскуляризации является устранение индуцируемой ишемии миокарда и улучшение прогноза для пациента, а не получение оптимальной ангиографической картинки, физиологическая оценка после ЧКВ дает важную информацию об эффекте реваскуляризации с точки зрения изменения степени индуцируемой ишемии миокарда, связанной с целевым сосудом [24].

Существуют данные о том, что низкий уровень ФРК и НГИ после ЧКВ ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами [38, 39]. Тем не менее, до сих пор не существует единых рекомендаций относительно использования ФРК или НГИ после ЧКВ, в связи с чем физиологическая оценка после вмешательства остается недостаточно используемой в рутинной клинической практике при стентировании бифуркационных поражений СЛКА. В существующих исследованиях данная группа пациентов представлена весьма ограниченно, при этом большую часть таких пациентов составляют «истинные» поражения, что обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований у пациентов с «ложными» поражениями СЛКА.

При неоптимальных физиологических результатах после ЧКВ дальнейшие мероприятия, направленные на поиск потенциальных причин и их устранение, могут улучшить конечный результат и прогноз для пациента [37]. Локализация поражения в ПНА, низкий исходный ФРК и наличие диффузного поражения ассоциируются с повышенным риском неоптимальных физиологических исходов после ЧКВ [40].

Комбинированные исследования внутрикоронарной физиологии и визуализации демонстрируют, что низкое значение ФРК или НГИ связано с невозможностью полностью покрыть бляшку стентом на всем ее протяжении, а также ассоциируется с недостаточным раскрытием стента, краевой диссекцией или протрузией бляшки внутрь просвета стента [41].

Заключение

Таким образом, оптимизация ЧКВ у пациентов с бифуркационными стенозами СЛКА с помощью методов внутрикоронарной визуализации и физиологии остается чрезвычайно актуальной и до конца

нерешенной проблемой. Несмотря на то что существует достаточное количество работ, отражающих высокую эффективность и безопасность ЧКВ с применением внутрисосудистых методов исследования, таких как ВСУЗИ, ОКТ и ФРК у пациентов с поражениями СЛКА, они представлены довольно ограниченно.

Более того, целесообразность рутинного применения методов ВСУЗ рассматривалась в основном для пациентов с «истинными» бифуркационными стенозами СЛКА, тогда как пациентам с «ложными» стенозами, в отношении которых возникает множество технических сложностей при планировании тактики эндоваскулярного вмешательства, не уделялось должного внимания, и они рассматривались в общей когорте пациентов с поражением коронарных артерий.

До сих пор остаются малоизученными исходы пациентов, оперированных с применением различных визуализирующих методов (ВСУЗИ или ОКТ), не определен наилучший метод исследования для данной когорты пациентов, позволяющий правильно выбрать тактику эндоваскулярного лечения. Кроме того, предметом дискуссий остается вопрос о том, каким должна быть МПП для достижения лучших отдаленных результатов у неоперированных пациентов. Детального изучения требует вопрос применения внутрикоронарной физиологии после выполненного стентирования, о целесообразности которой упоминается лишь в единичных исследованиях.

Вклад авторов

Разработка концепции: все авторы

Сбор, анализ и интерпретация данных: С.К. Логинова, Ш.Ш. Фатуллоева, Г.Р. Дечев

Подготовка и редактирование текста: С.К. Логинова, Д.А. Максимкин

Утверждение окончательной версии: все авторы

Author contributions

Conceptualization: All authors

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Loginova, Fatulloeva, Dechev

Manuscript drafting and revising: Loginova, Maximkin

Final approval of the version to be published: All authors

Литература/References

1. Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Кавтеладзе З.А., Скрыпник Д.В., Тарасов Р.С. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2023 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2024;11(специальный выпуск):S5–S300.

Alekyan BG, Grigoryan AM, Staferov AV, Kavteladze ZA, Skrypnik DV, Tarasov RS. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2023). *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2024;11(theme issue):S5–S300. (In Russ.).

2. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415–3537. PMID: 39210710. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>

3. Gogas BD, Fei Y, Song L, et al. Left main coronary interventions: a practical guide. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21(12):1596–1605. PMID: 32546382. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.05.014>

4. Lahti SJ, Feldman DI, Dardari Z, et al. The association between left main coronary artery calcium and cardiovascular-specific and total mortality: The Coronary Artery Calcium Consortium. *Atherosclerosis*. 2019;286:172–178. PMID: 30954247. PMCID: PMC6599487. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.015>

5. Pellegrini D, Ielasi A, Tespili M, Guagliumi G, De Luca G. Percutaneous treatment of left main disease: a review of current status. *J Clin Med*. 2023;12(15):4972. PMID: 37568374. PMCID: PMC10419939. <https://doi.org/10.3390/jcm12154972>

6. Некрасов А.С., Гречишкин А.А., Майнгарт С.В. Случай успешного эндоваскулярного лечения поражения трифуркации ствола левой коронарной артерии. *Инновационная медицина Кубани*. 2017;(2):21–26.

Nekrasov AS, Grechishkin AA, Mayngart SV. Successful endovascular treatment for LCA trunk trifurcation lesion. *Innovative Medicine of Kuban*. 2017;(2):21–26. (In Russ.).

7. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. Una clasificación simple de las lesiones coronarias en bifurcación. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(2):183. (In Spanish). PMID: 16540043.

8. Бабунашвили А.М., Азаров А.В., Ардеев В.Н. и др. Согласительный документ экспертной группы Российского научного общества интервенционных кардиоангиологов. О рутинном применении внутрисосудистых визуализирующих модальностей (ВСУЗИ, ОКТ) во время рентгенэндоваскулярных вмешательств при отдельных типах поражений коронарных артерий при хроническом коронарном синдроме и о необходимости оснащения всех рентгеноперационных страны системами внутрисосудистой визуализации. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2023;74(3):9–51. <https://doi.org/10.24835/1727-818x-74-9>

Babunashvili AM, Azarov AV, Ardeev VN, et al. Expert group consensus paper of the Russian Scientific Society of Interventional Cardioangiolog. On the routine use of intravascular imaging modalities (IVUS, OCT) during endovascular interventions for certain types of coronary artery lesions in chronic coronary syndrome; and on the necessity to equip all national CathLabs with intravascular imaging systems. *International Journal of Interventional Cardioangiolog*. 2023;74(3):9–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.24835/1727-818x-74-9>

9. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al; ESC Scientific Document Group. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3281–3300. Published correction appears in *Eur Heart J*. 2019;40(3):308. PMID: 29790954. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy285>

10. Johnson TW, Räber L, di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2019;40(31):2566–2584. PMID: 31112213. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz332>

11. Mintz GS, Lefèvre T, Lassen JF, et al. Intravascular ultrasound in the evaluation and treatment of left main coronary artery disease: a consensus statement from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2018;14(4):e467–e474. PMID: 29688182. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00194>

12. Albiero R, Burzotta F, Lassen JF, et al. Treatment of coronary bifurcation lesions, part I: implanting the first stent in the provisional pathway. The 16th expert consensus document of the Eu-

- ropean Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2022;18(5):e362–e376. PMID: 35570748. PMCID: PMC10259243. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00165>
13. Kuno T, Kiyohara Y, Maehara A, et al. Comparison of intravascular imaging, functional, or angiographically guided coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(23):2167–2176. PMID: 37995152. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.823>
14. Stone GW, Christiansen EH, Ali ZA, et al. Intravascular imaging-guided coronary drug-eluting stent implantation: an updated network meta-analysis. *Lancet*. 2024;403(10429):824–837. PMID: 38401549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02454-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02454-6)
15. Sreenivasan J, Reddy RK, Jamil Y, et al. Intravascular imaging-guided versus angiography-guided percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(2):e031111. PMID: 38214263. PMCID: PMC10926835. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031111>
16. Muramatsu T, Ozaki Y, Nanasato M, et al; MISTIC-1 Investigators. Comparison between optical frequency domain imaging and intravascular ultrasound for percutaneous coronary intervention guidance in Biolimus A9-eluting stent implantation: a randomized MISTIC-1 non-inferiority trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13(11):e009314. PMID: 33106049. PMCID: PMC7665240. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009314>
17. Kubo T, Shinke T, Okamura T, et al; OPINION Investigators. Optical frequency domain imaging vs. intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention (OPINION trial): one-year angiographic and clinical results. *Eur Heart J*. 2017;38(42):3139–3147. PMID: 29121226. PMCID: PMC5837511. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx351>
18. Kang DY, Ahn JM, Yun SC, et al; OCTIVUS Investigators. Guiding intervention for complex coronary lesions by optical coherence tomography or intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(3):401–413. PMID: 37879490. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.017>
19. Cortese B, de la Torre Hernandez JM, Lanocha M, et al. Optical coherence tomography, intravascular ultrasound or angiography guidance for distal left main coronary stenting. The ROCK cohort II study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99(3):664–673. PMID: 34582631. <https://doi.org/10.1002/ccd.29959>
20. Holm NR, Andreasen LN, Neghabat O, et al; OCTOBER Trial Group. OCT or angiography guidance for PCI in complex bifurcation lesions. *N Engl J Med*. 2023;389(16):1477–1487. PMID: 37634149. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307770>
21. Lee JM, Choi KH, Song YB, et al; RENOVATE-COMPLEX-PCI Investigators. Intravascular imaging-guided or angiography-guided complex PCI. *N Engl J Med*. 2023;388(18):1668–1679. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216607>
22. Yamamoto K, Shiomi H, Morimoto T, et al; OPTIVUS-Complex PCI Investigators. Target lesion revascularization after intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2023;16(5):e012922. PMID: 37192307. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.012922>
23. Case BC, Yerasi C, Forrestal BJ, et al. Intravascular ultrasound guidance in the evaluation and treatment of left main coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2021;325:168–175. PMID: 33039578. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.10.008>
24. de la Torre Hernandez JM, Hernández Hernandez F, Alfonso F, et al; LITRO Study Group (Spanish Working Group on Interventional Cardiology). Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions results from the multicenter LITRO study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):351–358. PMID: 21757111. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.064>
25. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, et al. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(8):868–874. PMID: 25147031. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.02.015>
26. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leeser MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2004;110(18):2831–2836. PMID: 15492302. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146338.62813.E7>
27. Mintz GS, Bourantas CV, Chamié D. intravascular imaging for percutaneous coronary intervention guidance and optimization: the evidence for improved patient outcomes. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2022;1(6):100413. PMID: 39132365. PMCID: PMC11307675. <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2022.100413>
28. Zhang M, Matsumura M, Usui E, et al. Intravascular ultrasound-derived calcium score to predict stent expansion in severely calcified lesions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14(10):e010296. PMID: 34665658. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010296>
29. Kim JH, Kang DY, Ahn JM, et al. Optimal minimal stent area and impact of stent underexpansion in left main up-front 2-stent strategy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2024;17(1):e013006. PMID: 38227699. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013006>
30. Rodriguez-Leor O, de la Torre Hernández JM, García-Camarero T, et al. Instantaneous wave-free ratio for the assessment of intermediate left main coronary artery stenosis: correlations with fractional flow reserve/intravascular ultrasound and prognostic implications: the iLITRO-EPIC07 study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(11):861–871. PMID: 36111801. PMCID: PMC9648986. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012328>
31. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, 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. *Circulation*. 2022;145(3):e4–e17. Published correction appears in *Circulation*. 2022;145(11):e771. PMID: 34882436. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001039>
32. Scarsini R, Fezzi S, Pesarini G, et al. Impact of physiologically diffuse versus focal pattern of coronary disease on quantitative flow reserve diagnostic accuracy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99(3):736–745. PMID: 34761492. PMCID: PMC9544909. <https://doi.org/10.1002/ccd.30007>
33. Warisawa T, Cook CM, Ahmad Y, et al. Physiological assessment with iFR prior to FFR measurement in left main disease. *Cardiovasc Interv Ther*. 2024;39(3):241–251. PMID: 38642290. PMCID: PMC11164744. <https://doi.org/10.1007/s12928-024-00989-4>
34. Матчин Ю.Г., Грамович В.В., Даренский Д.И., Митрошкин М.Г., Атанесян Р.В., Жарова Е.А. использование метода моментального резерва кровотока в сравнении с фракционным резервом кровотока при оценке физиологической значимости пограничных коронарных стенозов. *Кардиологический вестник*. 2015;10(1):38–43.
- Matchin YG, Gramovich VV, Darenkiy DI, Mitroshkin MG, Atanesyan RV, Zharova EA. Method of instantaneous wave-free ratio in comparison with fractional flow reserve in assessment of the physiological significance of intermediate coronary stenosis. *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;10(1):38–43. (In Russ.).
35. Nakayama M, Sakai K, Munhoz D, et al. Discordance in the pattern of coronary artery disease between resting and hyperemic conditions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(10):e113–e116. PMID: 35367177. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.01.303>
36. Fezzi S, Huang J, Lunardi M, et al. Coronary physiology in the catheterisation laboratory: an A to Z practical guide.

AsiaIntervention. 2022;8(2):86–109. PMID: 36798834. PMCID: PMC9890586. <https://doi.org/10.4244/AIJ-D-22-00022>

37. Collison D, Didagelos M, Aetesam-Ur-Rahman M, et al. Post-stenting fractional flow reserve vs coronary angiography for optimization of percutaneous coronary intervention (TARGET-FFR). *Eur Heart J*. 2021;42(45):4656–4668. PMID: 34279606. PMCID: PMC8634564. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab449>

38. Collet C, Johnson NP, Mizukami T, et al. Impact of post-PCI FFR stratified by coronary artery. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(19):2396–2408. PMID: 37821185. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.08.018>

39. Griffioen AM, van den Oord SCH, Teerenstra S, Damman P, van Royen N, van Geuns RJM. Clinical relevance of impaired physiological assessment after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2022;1(6):100448. PMID: 39132337. PMCID: PMC11307483. <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2022.100448>

40. Jeremias A, Davies JE, Maehara A, et al. Blinded physiological assessment of residual ischemia after successful angiographic percutaneous coronary intervention: the DEFINE PCI study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(20):1991–2001. PMID: 31648761. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.05.054>

41. Ahn JM, Kang DY, Kim JH, et al. Prognostic value of poststenting fractional flow reserve after imaging-guided optimal stenting. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024;17(7):907–916. PMID: 38599694. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2024.01.313>

Сведения об авторах

Логина Светлана Константиновна, аспирант, стажер-исследователь кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0000-3808-683X>

Фатulloева Шоиста Шавкатовна, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, Меди-

цинский институт, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1061-0449>

Дечев Гумер Русланович, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0004-7668-2033>

Максимкин Даниил Александрович, к. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/000000023593436X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Svetlana K. Loginova, Postgraduate Student, Research Assistant, Department of Hospital Surgery with the Pediatric Surgery Course, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0000-3808-683X>

Shoista Sh. Fatulloeva, Postgraduate Student, Department of Hospital Surgery with the Pediatric Surgery Course, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1061-0449>

Gumer R. Dechev, Postgraduate Student, Department of Hospital Surgery with the Pediatric Surgery Course, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0004-7668-2033>

Daniil A. Maximkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Hospital Surgery with the Pediatric Surgery Course, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3593-436X>

Conflict of interest: none declared.



Интенсивная терапия астматического статуса в педиатрической практике

©Ю.В. Быков^{1,2*}, А.Н. Обедин^{1,3}, А.А. Муравьева¹, О.В. Зинченко¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, Ставрополь, Россия

³Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1, Ставрополь, Россия

* Ю.В. Быков, Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310, yubykov@gmail.com

Поступила в редакцию 15 января 2024 г. Исправлена 26 мая 2024 г. Принята к печати 8 августа 2024 г.

Резюме

Актуальность: Астматический статус у детей и подростков – экстренное состояние, требующее оказания неотложной специализированной помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Цель исследования: Определение современного состояния проблемы этиопатогенеза, диагностики и интенсивной терапии при астматическом статусе в детском возрасте.

Материалы и методы: Выполнен поиск и анализ научных работ с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed и Medscape по поисковым словам: «астматический статус, дети и подростки, глюкокортикоиды, интенсивная терапия, искусственная вентиляция легких». Для обзора отобрано 42 источника. Критериями включения работ в обзор были: наличие описания патогенеза, клинических проявлений и особенностей интенсивной терапии при астматическом статусе в детском и подростковом возрасте. Критерием исключения работ из обзора являлись статьи, содержащие информацию по этиопатогенезу, клинике и неотложной помощи при астматическом статусе у пациентов взрослого и пожилого возраста.

Результаты: К препаратам первой линии при купировании астматического статуса относят глюкокортикостероиды и β_2 -агонисты. Важное значение для детей имеет проведение оксигенотерапии, в том числе высокотоочная подача кислорода и неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением. К препаратам второй линии относят метликсантины, антихолинэргические средства и сульфат магния. При неэффективности медикаментозной терапии у детей с астматическим статусом проводится интубация трахеи и искусственная вентиляция легких.

Заключение: Астматический статус в педиатрической практике является неотложным состоянием с высоким летальным риском, требующим грамотного оказания экстренной помощи. Знание пошаговой интенсивной терапии улучшит оказание помощи при данном патологическом состоянии у детей и подростков.

Ключевые слова: астматический статус, дети и подростки, интенсивная терапия, β_2 -агонисты, глюкокортикостероиды, искусственная вентиляция легких

Цитировать: Быков Ю.В., Обедин А.Н., Муравьева А.А., Зинченко О.В. Интенсивная терапия астматического статуса в педиатрической практике. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):128–135. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-128-135>

Intensive Care Management of Pediatric Status Asthmaticus

©Yuri V. Bykov^{1,2*}, Alexander N. Obedin^{1,3}, Alla A. Muravyova¹, Oleg V. Zinchenko¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

²Filippovskiy Children's City Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

³Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, Stavropol, Russian Federation

* Yuri V. Bykov, Stavropol State Medical University, ulitsa Mira 310, Stavropol, 355017, Russian Federation, yubykov@gmail.com

Received: January 15, 2024. Received in revised form: May 26, 2024. Accepted: August 8, 2024.

Abstract

Background: Status asthmaticus (SA) in children and adolescents is a medical emergency that requires immediate specialized care in an intensive care unit.

Objective: To determine the current state of the problem regarding etiopathogenesis, diagnosis, and intensive care management of pediatric SA.

Materials and methods: We searched keywords (status asthmaticus, children and adolescents, glucocorticoids, intensive care, mechanical ventilation) in the Cochrane Library, PubMed, and Medscape and analyzed the found papers. We selected 42 sources for the



review. The inclusion criterion was the description of the pathogenesis, clinical manifestations, and intensive care features in children and adolescents with SA. The exclusion criterion was the information on etiopathogenesis, clinical manifestations, and emergency care in adults and older adults with SA.

Results: Glucocorticoids and β_2 -agonists are the first line of therapy in SA. Oxygen therapy, including high-flow oxygen delivery and noninvasive positive pressure ventilation, is critical in pediatric cases. The second-line treatment includes methylxanthines, anticholinergic drugs, and magnesium sulfate. In case of drug treatment failure, children are intubated and placed on mechanical ventilation.

Conclusions: Pediatric SA is a medical emergency with a high mortality risk, requiring competent emergency care. Knowledge of step-by-step intensive therapy will improve the management of this condition in children and adolescents.

Keywords: status asthmaticus, children and adolescents, intensive care, β_2 -agonists, glucocorticoids, mechanical ventilation

Cite this article as: Bykov YuV, Obedin AN, Muravyova AA, Zinchenko OV. Intensive care management of pediatric status asthmaticus. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):128–135. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-128-135>

Введение

Бронхиальная астма (БА) является наиболее частым хроническим заболеванием детского возраста, которым страдают от 10 до 20% детей во всем мире [1–5]. В настоящее время более, чем у 6 млн детей в возрасте до 18 лет диагностирована БА, и у большинства из этих пациентов имеется неудовлетворительный контроль над заболеванием, несмотря на современные и эффективные методы терапии [6–8]. Тяжесть БА может варьироваться от легкой до тяжелой; однако, несмотря на клиническую выраженность заболевания, все дети подвержены риску развития декомпенсации [4]. Обострения и тяжелые формы БА являются причиной до 20% всех госпитализаций в детские отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4, 9–13].

Для обозначения крайне тяжелых форм БА используются несколько терминов, включая: «астматический статус» (АС), «критическая БА» и «БА, близкая к летальному исходу» [4, 6, 14, 15]. В данной работе будет использоваться термин «АС».

Согласно современным представлениям, АС – это приступ БА тяжелой степени тяжести, не купирующийся на фоне традиционной терапии, с высоким риском развития летального исхода, который не реагирует на подачу кислорода, повторное введение ингаляционных β_2 -агонистов и глюкокортикостероидов (ГКС) [10, 12, 16–18]. По другим определениям, АС – это экстренное патологическое состояние, крайняя форма обострения БА, характеризующаяся гипоксемией, гиперкапнией и вторичной острой дыхательной недостаточностью (ОДН) [8].

Цель исследования

Определение современного состояния проблемы этиопатогенеза, диагностики и интенсивной терапии при АС в детском возрасте.

Материалы и методы

Выполнен поиск и анализ научных работ с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed и Medscape по поисковым словам: «астматический статус, дети и подростки, глюкокортикоиды, интенсивная терапия, искусственная вентиляция легких». Для обзора отобрано 43 источника. Критериями включения ра-

бот в обзор были: наличие описания патогенеза, клинических проявлений и особенностей интенсивной терапии при АС в детском и подростковом возрасте. Критерием исключения работ из обзора являлись статьи, содержащие информацию по этиопатогенезу, клинике и неотложной помощи при АС у пациентов взрослого и пожилого возраста.

Результаты

Этиопатогенез

БА характеризуется гиперреактивностью дыхательных путей, которая приводит к эпизодической и обратимой бронхообструкции в ответ на провоцирующие триггеры [3, 10, 19, 20]. Спазм гладкой мускулатуры бронхов, воспаление дыхательных путей и повышенная выработка слизи – ключевые компоненты этиопатогенеза БА [13, 17, 21]. Эти факторы вызывают повышенное сопротивление дыхательных путей, что приводит к увеличению работы дыхательной мускулатуры и появлению экспираторной одышки [4]. По этиологии данное заболевание делят на две группы: экзогенную и эндогенную [3]. Экзогенная БА (или аллергическая форма) вызывается аллергенами и в основном связана с aberrантным воспалением при задействовании Т-хелперов 2-го типа (Th2) [3, 22]. Эндогенная БА провоцируется различными внутренними факторами, такими как: легочная инфекция, стресс, метаболические нарушения (ожирение) и т. д. [3, 22].

На физиологическом уровне преждевременное закрытие дыхательных путей во время выдоха вызывает увеличение функциональной остаточной емкости и задержку воздуха, что приводит к вентилиционно-перфузионному нарушению и гипоксемии, вызываемыми анаэробный метаболизм и лактоацидоз [4, 8, 13, 21]. При АС повышенное сопротивление дыхательных путей и гипервентиляция приводят к перерастяжению паренхимы легких и грудной клетки, что затрудняет фазу вдоха [13, 21]. Фаза выдоха становится более продолжительной с формированием внутреннего положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) [4, 13]. Легочная вазоконстрикция, вторичная по отношению к гипоксии и ацидозу, при АС способствует увеличению постнагрузки правого желудочка [4].

Клинические проявления

Обострение БА вызывает такие симптомы, как: свистящее дыхание, экспираторная одышка (увеличение частоты дыхательных движений – ЧДД), стеснение в груди и сухой кашель, частота и интенсивность которых со временем меняются, в зависимости от выраженности обструкции дыхательных путей [1, 13, 23]. Ведущими признаками утяжеления состояния и надвигающейся ОДН у ребенка являются: невозможность говорить и сонливость, выраженный цианоз, сохранение учащенного дыхания с участием вспомогательной мускулатуры, с последующим брадипноэ или наличием удушья; положение, сидя с упором на руки (у детей старшего возраста), частота сердечных сокращений (ЧСС) >120 уд. в мин, артериальная гипотензия, нарушение уровня сознания вплоть до комы [4, 24–26]. Свистящее дыхание является частым клиническим признаком у детей с АС, которое возникает из-за турбулентного потока воздуха в обтурированных дыхательных путях [4]. Наличие зон «немое легкое» является прогностически неблагоприятным признаком нарастающей обструкции дыхательных путей [4]. К критериям АС также относят: пиковую скорость выдоха (ПСВ) 33% от лучших значений пациента; гипоксемию ($SpO_2 < 92\%$; $PaO_2 < 60$ мм рт. ст.); нормокапнию ($PaCO_2$ 35–45 мм рт. ст.); и наличие ацидоза ($pH < 7,25$) [24, 26]. При клинической диагностике АС у детей и подростков необходимо отличать данное патологическое состояние от тяжелого приступа БА (табл. 1).

Интенсивная терапия

Первая линия интенсивной терапии АС у детей и подростков состоит в назначении увлажненного кислорода, сальбутамола (альбутерола) и ГКС [10, 21, 28]. Тем не менее, врачи достаточно часто при купировании АС сразу используют несколько фармакологических методов лечения второго уровня, включая ингаляции гелиокса, внутривенный эуфиллин, кетамин и тербуталин [27]. Интенсивная терапия АС должна проводиться только в условиях ОРИТ [10, 21]. Детям, поступившим в ОРИТ, необходим постоянный мониторинг кардиореспираторного статуса (ЧСС, ар-

териальное давление, ЧДД и SpO_2) [4]. Пациентам, требующим искусственной вентиляции легких (ИВЛ), следует установить центральный венозный и мочевого катетер [4]. Дети и подростки с АС – зачастую самые тяжелые пациенты в ОРИТ, которые требуют квалифицированного ухода, контроля за гидробалансом, а также частых клинических осмотров [4].

Пациенты с АС должны получать изотонические внутривенные жидкости до тех пор, пока устойчивое улучшение респираторного статуса не позволит безопасно начать энтеральное питание [27]. Как только эволеция восстановится, следует начать поддерживающее внутривенное введение жидкости [27]. Важно уделять пристальное внимание содержанию калия в сыворотке крови, которое может снижаться из-за применения агонистов β_2 -рецепторов [27].

Первая линия интенсивной терапии астматического статуса

Оксигенотерапия

Неинвазивная респираторная поддержка является обязательной опцией при АС у детей и подростков [10, 21, 29]. Детям с АС и $SpO_2 < 94\%$ рекомендуется ингаляционное введение увлажненного кислорода через плотно прилегающую маску или назальные канюли для достижения нормальной сатурации (94–98%) [5, 29, 30]. На сегодня еще нет единого мнения относительно целевого уровня SpO_2 , который следует рассматривать как критерий начала проведения оксигенотерапии при АС в педиатрической практике [31]. В недавних рекомендациях итальянских специалистов по лечению приступов БА указано о начале оксигенотерапии при $SpO_2 < 92\%$, тогда как в руководствах Британского торакального общества предлагается проводить подачу кислорода через маску или назальные канюли при показателях $SpO_2 < 94\%$ [22]. Выбор интерфейса для проведения оксигенотерапии зависит от возраста и анатомических особенностей лица ребенка, его комплаентности и тяжести ОДН [22]. Когда дети не могут поддерживать $SpO_2 > 95\%$ с помощью назальной канюли или лицевой маски, можно рассмотреть альтернативный метод оксигенотерапии, включая высокопоточную подачу кислорода (ВПК)

Таблица
Дифференциальная диагностика между тяжелым приступом бронхиальной астмы и астматическим статусом [27]

Table
Differential diagnosis between severe asthma attack and status asthmaticus [27]

Тяжелый приступ БА	АС
ПСВ ~ 33–50% от лучших значений ЧДД 40 мин для детей до 5 лет Пульс 110 мин – подростки; 150 в мин – дети 5 лет; 180 в мин – 0–3 года Невозможность произнести фразу на одном выдохе	ПСВ $< 33\%$ от лучших значений $SpO_2 < 92\%$ $PaCO_2 < 60$ мм рт. ст. Нормокапния ($PaCO_2$ 35–45 мм рт. ст.) «Немое» легкое, цианоз, слабые дыхательные усилия Брадикардия, гипотензия, утомление, оглушение, кома

или неинвазивную вентиляцию легких с положительным давлением (НВЛПД) [31, 32]. Было показано, что применение ВПК обладает физиологическими преимуществами, имеет альтернативу перед инвазивной ИВЛ для лечения ОДН и снижает риск осложнений, связанных с эндотрахеальной интубацией (в частности, риск баротравмы) [11, 22, 33].

НВЛПД все чаще используется при лечении детей с АС [21]. Постоянное положительное давление в дыхательных путях обеспечивает единую степень поддержки давлением на протяжении всего дыхательного цикла [20, 21]. Рекомендуются положительное давление на вдохе 10 см вод. ст., на выдохе – 5 см вод. ст. [4]. Было показано, что раннее назначение НВЛПД эффективно купирует ОДН и позволяет избежать эндотрахеальной интубации при АС [21]. НВЛПД хорошо переносится детьми, включая пациентов в возрасте до 1 года [4].

Гелиокс

Гелиокс представляет собой смесь гелия с кислородом в соотношении 70:30 или 60:40, которая снижает сопротивление и турбулентность дыхательных путей, за счет чего происходит уменьшение тахипноэ (в РФ не зарегистрирован) [4, 8]. На фоне ингаляций гелиокса у детей с АС также отмечается снижение ЧСС и увеличение пиковой скорости кровотока [8, 26]. Имеются ограниченные доказательства эффективности гелиокса при АС в детском возрасте [4]. Показано, что гелиокс снижает пиковое давление в дыхательных путях у детей с АС которые находятся на ИВЛ за счет уменьшения функциональной остаточной емкости легких [4]. Существующие данные не подтверждают рутинное использование гелий-кислородных смесей всем детям в ОРИТ с АС [4].

β_2 -агонисты (селективные β_2 -адреномиметики)

Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия являются препаратами первого выбора при обострении БА и ее тяжелых формах [8, 14]. Они вызывают бронходилатацию посредством активации аденилатциклазы, что приводит к повышению внутриклеточных уровней циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [4, 14]. Эти препараты также могут увеличивать сократимость диафрагмы, усиливать мукоцилиарный клиренс и ингибировать выработку бронхоспастических медиаторов из тучных клеток [14]. Во время эпизода АС эффективная доставка ингаляционных препаратов непредсказуема из-за тяжелой обструкции дыхательных путей, поэтому в ПРИТ необходимы большие и более частые дозы β_2 -агонистов, чем при традиционной терапии [8, 18]. β_2 -агонисты вводятся ингаляционным или парентеральным путем; энтеральные формы этих препаратов не играют никакой положительной роли при АС [14]. Парентеральные β_2 -агонисты показаны детям, у которых ингаляционная терапия не может достичь дистальных отделов дыхательных путей [4, 14].

Сальбутамол (альбутерол) представляет собой препарат первой линии из группы β_2 -агонистов для лечения АС у детей, так как он обеспечивает почти в 4 раза большую бронходилатацию, чем метилксантины или антихолинергические препараты [14, 25]. Начало действия сальбутамола составляет <5 мин, а продолжительность – от 3-х до 6 ч [20]. При непрерывном небулайзерном режиме сальбутамол вводят из расчета 0,5 мг/кг/ч до достижения максимальной дозы 20 мг/ч [14, 16, 17, 25, 26]. В отдельных работах описаны схемы использования высоких доз сальбутамола при АС в ОРИТ: от 75 и даже до 150 мг/ч [4, 17].

Внутривенное введение β_2 -агонистов следует рассматривать у детей, состояние которых не улучшается при непрерывной ингаляции сальбутамола из-за снижения дыхательного потока и объема, что приводит к уменьшению доставки препарата в бронхи [4]. Другой представитель β_2 -агонистов – бриканил (тербуталин) вводят путем в/в инфузии в дозе от 0,1 до 10 мкг/кг/мин (в РФ парентеральная форма не зарегистрирована) [4, 14]. Подкожное введение бриканила используется у детей с острым ухудшением респираторного статуса и при отсутствии венозного доступа в дозе 0,01 мг/кг (максимум 0,25 мг) каждые 20 мин (при необходимости до 3-х раз) [4, 14].

Глюкокортикостероиды

Большинство имеющихся данных подтверждают достоверную эффективность ГКС при АС у детей и подростков [4, 5, 8, 14, 20]. ГКС уменьшают воспаление дыхательных путей и выработку слизи, усиливают действие β_2 -агонистов в гладких мышцах, увеличивая плотность, сродство и функциональность β -адренергических рецепторов [4, 14, 21, 34]. Также эта группа препаратов уменьшает воспаление дыхательных путей с помощью ряда механизмов, включая подавление выработки цитокинов (IL-1, 4, 5, 6, 13), молекул адгезии и индуцируемых ферментов, включая NO-синтазу и циклооксигеназу-2 [14, 21].

Обычно используемые парентеральные ГКС включают гидрокортизон, преднизолон и дексаметазон [27]. Детям с АС данную группу препаратов в ОРИТ следует вводить в/в [4, 14, 25]. Эффект ГКС начинается через 1–3 ч и достигает пика через 4–8 ч [4]. Показано, что при введении ГКС в течение первого часа после поступления и в ПРИТ («правило золотой часа») риски повторной госпитализации значительно снижаются [5]. Рекомендуются ударная доза преднизолона составляет 2 мг/кг в/в, а затем 0,5 мг/кг каждые 6 ч в течение 5–7 дней [4, 14, 25, 26]. Гидрокортизон обладает как глюкокортикоидной, так и минералокортикоидной активностью и может использоваться в качестве альтернативы в дозах от 2 до 4 мг/кг в/в каждые 6 ч [14]. Дексаметазон – синтетический гормон коры надпочечников, метилированное производное фторпреднизолона, обладает более продолжительным действием, чем

преднизолон, особенно при внутримышечном введении [27]. Парентеральная доза дексаметазона при АС у детей в среднем составляет 1 мг/кг [27].

На сегодняшний день существует недостаточно опубликованных данных относительно продолжительности применения ГКС для лечения АС у детей [14, 21, 25]. Длительность терапии ГКС обычно определяется тяжестью обострения БА и быстротой реакции на терапию [21]. Если лечение ГКС длится более 7 дней, рекомендуется медленное снижение дозы, чтобы уменьшить вероятность симптоматической надпочечниковой недостаточности или рецидива БА [14, 21].

Вторая линия интенсивной терапии астматического статуса

Антихолинергические средства

Ингаляции антихолинергических препаратов считаются важным дополнением при лечении АС у детей в условиях ОРИТ [4]. Антихолинергические средства вызывают бронходилатацию за счет ингибирования холинергического бронхоспазма из-за снижения уровня цАМФ [14, 25]. Считается, что ипратропия бромид при купировании АС предпочтительнее атропина, поскольку он не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает центральных антихолинергических побочных эффектов, а также не ингибирует мукоцилиарный клиренс [4, 14]. Хотя ипратропия бромид обладает медленным началом действия (60–90 мин), его рекомендуется применять при АС в качестве комбинированной терапии с салбутамолом, поскольку данная схема сокращает время пребывания детей с АС в ОРИТ и снижает частоту повторных госпитализаций [14, 20, 25]. Кокрейновский обзор у детей с АС показал, что антихолинергические препараты, такие как ипратропия бромид, уменьшают побочные эффекты в виде тошноты и тремора, обычно вызываемые частым применением салбутамола во время острого приступа БА [5].

Сульфат магния

Известно, что магний ингибирует опосредованное кальцием сокращение гладких мышц, уменьшает высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах и увеличивает силу дыхательной мускулатуры [4, 8]. Магний также уменьшает высвобождение гистамина из тучных клеток и оказывает противовоспалительное действие за счет уменьшения выработки супероксида нейтрофилами [20].

Есть рекомендации по однократному в/в введению сульфата магния детям с АС в ОРИТ с рефрактерными клиническими проявлениями через 1 ч после неудовлетворительного эффекта в/в ГКС [14, 28, 35]. Обычная доза сульфата магния для детей с АС составляет от 25 до 50 мг/кг (максимальная доза 2 г), в/в в течение 20–30 мин [4, 14, 36]. Клинический ответ при введении магния наступает быстро (несколько минут) и обычно наблюдается уже во время стартовой инфузии [14].

По данным Кокрейновского обзора (5 рандомизированных клинических исследований – РКИ), дети с АС, получавшие в/в введение магния, на 68% реже повторно госпитализировались в стационар [20]. Сульфат магния улучшает проявления бронхоспазма у детей с острой БА тяжелой степени при добавлении к классической терапии [4, 36]. Однако другие РКИ не смогли показать улучшение тяжести заболевания или снижение частоты госпитализаций при назначении магния у детей с АС [37].

Метилксантины

Метилксантины, такие как теофиллин и эуфиллин (аминофиллин), способствуют бронходилатации путем ингибирования фосфодиэстеразы-4 и повышения уровня цАМФ [4, 14]. Другие механизмы включают: усиление сократимости диафрагмы, стимуляцию высвобождения эндогенных катехоламинов, антагонизм к простагладинам и ингибирование активности афферентных нейронов [4, 14]. Однако эти препараты гораздо менее эффективны и связаны с более серьезными побочными эффектами [17, 25]. Поэтому в настоящее время метилксантины при лечении АС в детском возрасте используют реже, в том числе из-за отсутствия доказанного превосходства над внутривенным введением сульфата магния или β_2 -агонистами и узким терапевтическим окном [17, 38].

Нагрузочная доза эуфиллина (5–6 мг/кг) обычно вводится в течение 20 мин, после чего немедленно следует непрерывная поддерживающая инфузия препарата в дозе от 0,5 до 1 мг/кг/ч [14, 16]. Теофиллин следует назначать пациентам с тяжелым обострением БА и нарастающей ОДН или детям, находящимся на ИВЛ, которые уже получают другие бронхолитические или противовоспалительные препараты [4].

Интубация трахеи и искусственная вентиляция легких

Лишь небольшому количеству детей с АС (10–12%) требуется эндотрахеальная интубация и ИВЛ с возможным постоянным введением миорелаксантов [8, 10, 39]. Однако крайне важным является необходимость тщательного мониторинга за ребенком во избежание возможной задержки интубации трахеи при нарастании тяжести состояния [15, 26]. Показания к интубации при АС у детей точно не определены, и решение о проведении манипуляции во многом основывается на клинической оценке и не требует анализа газов крови [8, 14, 21]. Рекомендовано проводить ИВЛ пациентам с БА в критическом состоянии, у которых, несмотря на максимальные терапевтические усилия, наблюдается стойкая гипоксемия, нарастающая одышка, сильное возбуждение или заторможенность [14]. Непосредственными показаниями к интубации при АС у детей являются [8, 14]: остановка сердца и дыхания; тяжелое нарушение сознания или кома; явные признаки нарастающей ОДН. Необходимо помнить, что интубация детей

с АС осложняется ацидозом и гипоксемией, снижением венозного возврата из-за положительного давления в дыхательных путях и гемодинамическими эффектами препаратов, используемых для интубации [14]. Риск перинтубационной остановки сердца можно снизить с помощью преоксигенации, в/в введения жидкости, продуманного выбора анестетиков и миорелаксантов, своевременной установки эндотрахеальной трубки с манжетой и предотвращения гипервентиляции [14].

ИВЛ является достаточно сложной задачей при АС [20]. Наиболее распространенными режимами ИВЛ у детей с АС считаются синхронизированные формы контроля по давлению и объему, режим контролируемого объема, регулируемого давлением (Pressure Regulated Volume Control, PRVC) и поддержка ПДКВ [14]. В настройках вентиляции у детей при данной патологии следует использовать низкие дыхательные объемы (5–10 мл/кг), более низкую частоту дыхания в соответствии с возрастом, соотношение времени вдоха и выдоха от 1:4 до 1:5 и давление плато <35 см вод. ст. [20]. По некоторым данным предпочтительна ИВЛ с поддержкой давлением, позволяющим пациенту самостоятельно устанавливать частоту и дыхательный объем [20, 21]. Не существует убедительных доказательств того, что один режим ИВЛ при АС в детском возрасте превосходит другой [14, 21].

Средства для анестезии

Кетамин

Кетамин – препарат быстрого действия с хорошо известным седативным и анальгезирующим действием [10]. Использование кетамина при АС объясняется его симпатической стимуляцией с последующим расслаблением гладких мышц и бронходилатацией [10]. Кетамин улучшает эластичность лёгких и мукоцилиарный клиренс, а также снижает сопротивление дыхательных путей [10, 40]. Несмотря на отсутствие в настоящее время доказательств высокого уровня, в некоторых РКИ сообщается о благоприятных клинических эффектах от использования кетамина у детей, поступающих в ОРИТ с АС [4]. Кетамин часто рекомендуется для экстренной интубации при АС вместе с сукцинилхолином [8]. Обычная доза составляет от 1 до 2 мг/кг, вводимая в/в со скоростью 0,5 мг/кг в минуту [8, 41]. У детей с АС ударная доза кетамина (2 мг/кг) с последующими постоянными инфузиями (20–60 мкг/кг/мин) значительно улучшала соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ у всех пациентов, а также пиковое давление вдоха у детей на ИВЛ [41].

Пропофол

Пропофол является предпочтительным препаратом выбора из-за его быстрого начала действия, способности достигать глубокой седации и легкого бронхолитического эффекта [8]. Однако длительное применение пропофола у детей с АС повышает риск увеличения

выработки углекислого газа, поскольку он содержится в растворителе на жировой основе [8].

Миорелаксанты

Для пациентов, которые продолжают оставаться десинхронизированными с аппаратом ИВЛ, несмотря на седацию, и у которых есть риск развития баротравмы, необходимо рассмотреть возможность применения миорелаксантов [8]. Продолжительность и глубина мышечной релаксации должны быть ограничены, чтобы снизить риск миопатий [21]. Атракурий является препаратом выбора из-за более низкого риска развития миопатии, хотя он может вызывать бронхоспазм из-за высвобождения гистамина [8].

Заключение

Астматический статус – тяжелое и опасное осложнение БА у детей и подростков, требующее оказания неотложной помощи в условиях ОРИТ. Оптимальным алгоритмом при купировании АС в педиатрической практике является пошаговая медикаментозная терапия с оценкой клинической динамики после каждого этапа. В качестве стартовой терапии должны рассматриваться β_2 -агонисты, ГКС и антихолинергические препараты на фоне постоянной оксигенотерапии (первый этап). В случае неэффективности проводимого лечения, необходимо рассмотреть назначение эуфиллина, кетамина или магния сульфата (второй этап). При резистентности к фармакологической терапии производится интубация трахеи с переводом ребенка на ИВЛ.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: Ю.В. Быков

Сбор, анализ и интерпретация данных: Ю.В. Быков, А.А. Муравьева, О.В. Зинченко

Подготовка и редактирование текста: Ю.В. Быков, А.Н. Обедин, А.А. Муравьева

Author contributions

Concept and design: Bykov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Bykov, Muravyova, Zinchenko

Manuscript drafting and revising: Bykov, Obedin, Muravyova

Литература/References

1. Fainardi V, Caffarelli C, Deolmi M, et al; Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group. Maintenance therapy for children and adolescents with asthma: guidelines and recommendations from the Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group. *J Clin Med*. 2023;12(17):5467. PMID: 37685533. PMCID: PMC10487522. <https://doi.org/10.3390/jcm12175467>
2. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. *NCHS Data Brief*. 2012;(94):1–8. PMID: 22617340.
3. Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells*. 2022;11(17):2764. PMID: 36078171. PMCID: PMC9454904. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
4. Nievas IF, Anand KJ. Severe acute asthma exacerbation in children: a stepwise approach for escalating therapy in a pediatric intensive

- care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18(2):88–104. PMID: 23798903. PMCID: PMC3668947. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-18.2.88>
5. Jones H, Lawton A, Gupta A. Asthma attacks in children: challenges and opportunities. *Indian J Pediatr.* 2022;89(4):373–377. PMID: 35061205. PMCID: PMC8776553. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-04069-w>
6. Grunwell JR, Travers C, Fitzpatrick AM. Inflammatory and comorbid features of children admitted to a PICU for status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(11):e585–e594. PMID: 30106766. PMCID: PMC6218278. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001695>
7. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr.* 2019;7:246. PMID: 31275909. PMCID: PMC6591438. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00246>
8. Chakraborty RK, Basnet S. Status Asthmaticus. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. PMID: 30252326.
9. Biagini Myers JM, Simmons JM, Kerckmar CM, et al. Heterogeneity in asthma care in a statewide collaborative: the Ohio Pediatric Asthma Repository. *Pediatrics.* 2015;135(2):271–279. PMID: 25601985. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2230>
10. La Via L, Sanfilippo F, Cuttone G, et al. Use of ketamine in patients with refractory severe asthma exacerbations: systematic review of prospective studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(10):1613–1622. PMID: 36008492. PMCID: PMC9482594. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03374-3>
11. Gates RM, Haynes KE, Rehder KJ, Zimmerman KO, Rotta AT, Miller AG. High-flow nasal cannula in pediatric critical asthma. *Respir Care.* 2021;66(8):1240–1246. PMID: 33975902. <https://doi.org/10.4187/respcare.08740>
12. Karube T, Goins T, Karsies TJ, Gee SW. Reducing avoidable transfer delays in the pediatric intensive care unit for status asthmaticus patients. *Pediatr Qual Saf.* 2022;7(1):e527. PMID: 35071962. PMCID: PMC8782102. <https://doi.org/10.1097/pq9.0000000000000527>
13. Silva Pde S, Barreto SS. Noninvasive ventilation in status asthmaticus in children: levels of evidence. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(4):390–396. PMID: 26761478. PMCID: PMC4738826. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150065>
14. Shein SL, Speicher RH, Filho JO, Gaston B, Rotta AT. Contemporary treatment of children with critical and near-fatal asthma. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(2):167–178. PMID: 27305039. PMCID: PMC4943055. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160020>
15. Newth CJ, Meert KL, Clark AE, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Fatal and near-fatal asthma in children: the critical care perspective. *J Pediatr.* 2012;161(2):214–21.e3. PMID: 22494876. PMCID: PMC3402707. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.02.041>
16. Александрович Ю.С., Пшенисннов К.В. *Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии*. ГЭОТАР-Медиа; 2020.
- Alexandrovich YuS, Pshenisnov KV. *Respiratory Support in Critical Conditions in Pediatrics and Neonatology*. GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).
17. Фурман Е.Г., Каржавина Л.И., Пономарёва М.С., Хузина Е.А. Астматический статус в детском возрасте: клиническая практика и тактика ведения больных бронхиальной астмой. *Доктор.Ру.* 2018;(11):43–49. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-155-11-43-49>
- Furman EG, Karzhavina LI, Ponomaryova MS, Khuzina EA. Status asthmaticus at an early age: clinical practice and management of patients with bronchial asthma. *Doctor.Ru.* 2018;(11):43–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-155-11-43-49>
18. Boeschoten S, de Hoog M, Kneyber M, Merkus P, Boehmer A, Buysse C. Current practices in children with severe acute asthma across European PICUs: an ESPNIC survey. *Eur J Pediatr.* 2020;179(3):455–461. PMID: 31797080. PMCID: PMC7028840. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03502-9>
19. Bush A, Fleming L. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ.* 2015;350:h996. PMID: 25742964. <https://doi.org/10.1136/bmj.h996>
20. Lee MO, Sivasankar S, Pokrajac N, Smith C, Lumba-Brown A. Emergency department treatment of asthma in children: a review. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020;1(6):1552–1561. PMID: 33392563. PMCID: PMC7771822. <https://doi.org/10.1002/emp2.12224>
21. Carroll CL, Sala KA. Pediatric status asthmaticus. *Crit Care Clin.* 2013;29(2):153–166. PMID: 23537669. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2012.12.001>
22. Fainardi V, Caffarelli C, Bergamini BM, et al; Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group. Management of children with acute asthma attack: a RAND/UCLA appropriateness approach. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(23):12775. PMID: 34886505. PMCID: PMC8657661. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312775>
23. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet.* 2018;391(10122):783–800. PMID: 29273246. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33311-1)
24. Schivo M, Phan C, Louie S, Harper RW. Critical asthma syndrome in the ICU. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;48:31–44. PMID: 24234835. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8394-7>
25. Agnihotri NT, Saltoun C. Acute severe asthma (status asthmaticus). *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):406–409. PMID: 31690381. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4258>
26. Потапова Н.Л. Жизнеугрожающая бронхиальная астма у детей: от предикторов до прогноза. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(2):29–34. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-29-34>
- Potapova NL. Life-threatening bronchial asthma in children: from predictors to prognosis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(2):29–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-29-34>
27. Быков Ю.В., Масальский С.С., Обедин А.Н. и др. *Интенсивная терапия астматического статуса в педиатрии: учебное пособие*. Изд-во СтГМУ; 2024.
- Bykov YuV, Masalsky SS, Obedin AN, et al. *Intensive Care Management of Pediatric Status Asthmaticus: A Textbook*. Izd-vo StGMU; 2024. (In Russ.).
28. Johnson PN, Drury AS, Gupta N. Continuous magnesium sulfate infusions for status asthmaticus in children: a systematic review. *Front Pediatr.* 2022;10:853574. PMID: 35391743. PMCID: PMC8983002. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.853574>
29. Rehder KJ. Adjunct therapies for refractory status asthmaticus in children. *Respir Care.* 2017;62(6):849–865. PMID: 28546381. <https://doi.org/10.4187/respcare.05174>
30. Kelly AM, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma?. *Respir Med.* 2004;98(8):777–781. PMID: 15303644. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.01.008>
31. Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia Del Giudice M; Italian Panel for the management of acute asthma attack in children Roberto Bernardini. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):46. PMID: 29625590. PMCID: PMC5889573. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0481-1>
32. Ballesterio Y, De Pedro J, Portillo N, Martinez-Mugica O, Arana-Arri E, Benito J. Pilot clinical trial of high-flow oxygen

therapy in children with asthma in the emergency service. *JPediatr*. 2018;194:204–210.e3. PMID: 29331328. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.075>

33. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, et al. Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: a prospective epidemiological study. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):527–536. PMID: 18982307. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1346-7>

34. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA Jr, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):CD002308. PMID: 23235589. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002308.pub2>

35. Griffiths B, Kew KM, Normansell R. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Paediatr Respir Rev*. 2016;20:45–47. PMID: 27522304. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.07.001>

36. Rower JE, Liu X, Yu T, Mundorff M, Sherwin CM, Johnson MD. Clinical pharmacokinetics of magnesium sulfate in the treatment of children with severe acute asthma. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(3):325–331. PMID: 27909740. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2165-3>

37. Gürkan F, Haspolat K, Boşnak M, Dikici B, Derman O, Ece A. Intravenous magnesium sulphate in the management of moderate to severe acute asthmatic children nonresponding to conventional therapy. *Eur J Emerg Med*. 1999;6(3):201–205. PMID: 10622383. <https://doi.org/10.1097/00063110-199909000-00005>

38. Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. *Клинические рекомендации «Бронхиальная астма»*. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023.

Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, The Union of Pediatricians of Russia. *Clinical Guidelines. Bronchial Asthma*. Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. (In Russ.).

39. Bratton SL, Newth CJ, Zuppa AF, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Critical care for pediatric asthma: wide care variability and challenges for study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(4):407–414. PMID: 22067984. PMID: PMC3298633. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318238b428>

40. Mihaljević S, Pavlović M, Reiner K, Čačić M. Therapeutic mechanisms of ketamine. *Psychiatr Danub*. 2020;32(3–4):325–333. PMID: 33370729. <https://doi.org/10.24869/psyd.2020.325>

41. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin*. 2016;37(7):865–872. PMID: 27018176. PMID: PMC4933765. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.5>

42. Youssef-Ahmed MZ, Silver P, Nimkoff L, Sagy M. Continuous infusion of ketamine in mechanically ventilated children with

refractory bronchospasm. *Intensive Care Med*. 1996;22(9):972–976. PMID: 8905436. <https://doi.org/10.1007/BF02044126>

Сведения об авторах

Быков Юрий Витальевич, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет; врач-анестезиолог-реаниматолог, Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Обедин Александр Николаевич, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по педиатрической помощи, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1 (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Муравьева Алла Анатольевна, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Зинченко Олег Васильевич, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Yuri V. Bykov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University; Anesthesiologist-Intensivist, Filippskiy Children's City Clinical Hospital (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Alexander N. Obedin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University; Deputy Chief Physician for Pediatric Care, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1 (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Alla A. Muravyova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Oleg V. Zinchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Conflict of interest: none declared.



Стимуляция блуждающего нерва как метод лечения хронической сердечной недостаточности

©М.В. Карибова^{1,2*}, С.В. Кручинова^{1,2}, В.А. Шварц³, М.Н. Гендугова^{1,2}, Е.Д. Космачева^{1,2}

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия

* М.В. Карибова, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 мая, 167, mari.karibova96@mail.ru

Поступила в редакцию 2 августа 2024 г. Исправлена 11 ноября 2024 г. Принята к печати 20 ноября 2024 г.

Резюме

Актуальность: Сердечная недостаточность является исходом большинства болезней сердечно-сосудистой системы. Распространенность данного патологического синдрома продолжает увеличиваться ежегодно, что подчеркивает важность разработки терапевтических стратегий для предупреждения неблагоприятных исходов. В статье приведен обзор современных данных о влиянии стимуляции блуждающего нерва на течение хронической сердечной недостаточности.

Цель исследования: Обобщение имеющихся литературных данных о влиянии стимуляции блуждающего нерва на течение хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы: Проведен поиск актуальной информации по исследуемой теме за последние 20 лет в электронных базах данных PubMed, eLIBRARY, по ключевым словам: блуждающий нерв, сердечная недостаточность, стимуляция, фракция выброса. Поиск проводили по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам.

Результаты: В результате проведенного обзора было выявлено, что стимуляция блуждающего нерва оказывает благоприятные эффекты в отношении сердечной недостаточности и требует дальнейшего тщательного исследования данной методики.

Ключевые слова: блуждающий нерв, сердечная недостаточность, стимуляция, фракция выброса

Цитировать: Карибова М.В., Кручинова С.В., Шварц В.А., Гендугова М.Н., Космачева Е.Д. Стимуляция блуждающего нерва как метод лечения хронической сердечной недостаточности. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):136–143. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-136-143>

Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Chronic Heart Failure

©Mariya V. Karibova^{1,2*}, Sofiya V. Kruchinova^{1,2}, Vladimir A. Shvartz³, Milana N. Gendugova^{1,2}, Elena D. Kosmacheva^{1,2}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

³Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

* Mariya V. Karibova, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, mari.karibova96@mail.ru

Received: August 2, 2024. Received in revised form: November 11, 2024. Accepted: November 20, 2024.

Abstract

Background: Heart failure is the outcome of most cardiovascular diseases. Its prevalence continues to increase annually, which emphasizes the importance of developing therapeutic strategies to prevent adverse outcomes. This article reviews current data on the effect of vagus nerve stimulation on the course of chronic heart failure.

Objective: To summarize available literature data on the effect of vagus nerve stimulation on the course of chronic heart failure.

Materials and methods: We searched PubMed and eLIBRARY for the relevant information over the last 20 years using the following keywords: vagus nerve, heart failure, stimulation, ejection fraction. The search was performed by titles, abstracts, and keywords.

Results: This review revealed that vagus nerve stimulation has favorable effects in patients with heart failure and warrants further careful investigation.

Keywords: vagus nerve, heart failure, stimulation, ejection fraction

Cite this article as: Karibova MV, Kruchinova SV, Shvartz VA, Gendugova MN, Kosmacheva ED. Vagus nerve stimulation for treatment of chronic heart failure. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):136–143. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-136-143>



Введение

Несмотря на значительные достижения последних лет в области изучения патогенеза и поиска эффективных методов лечения, сердечная недостаточность (СН) неизменно остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных заболеваний [1, 2]. С каждым годом отмечается неуклонный рост числа больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в мире [3], в связи с чем проблемы ранней диагностики и лечения, а также ведения таких пациентов являются ключевыми в системе здравоохранения.

Впервые ХСН была озвучена как значимая общественная проблема в 1960 г., когда медицинской статистикой США был зафиксирован рекорд: количество больных ХСН превысило 1% от всех госпитализированных в стационары пациентов, а частота впервые установленного диагноза СН составила 2 на 1 тыс. случаев обращения за медицинской помощью в год [4]. По данным отечественных эпидемиологических исследований ЭПОХА и ЭПОХА-2 было установлено, что распространенность СН растет в среднем на 1, 2 человека на 1 тыс. населения в год из-за более высокой заболеваемости СН у мужчин старше 40 лет и женщин старше 70 лет [5], при этом основным этиологическим фактором является ишемическая болезнь сердца, что подтверждают многоцентровые исследования [3].

В течении и тяжести проявлений многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе СН, значительную роль играет вегетативная нервная система, при этом основным путем регуляции сердечной деятельности является блуждающий нерв (БН) [6]. Нервные волокна, составляющие 20% волокон БН, являются эфферентными и обеспечивают парасимпатическую регуляцию внутренних органов, периферических сосудов и сердца, остальные 80% нервных волокон являются афферентными и передают сенсорную информацию от периферии к центральной нервной системе [7]. Такое анатомическое распределение нервных волокон в сердце обуславливает физиологические эффекты БН: снижение частоты сердечных сокращений (отрицательный хронотропный эффект), замедление атриовентрикулярной проводимости (отрицательный дромотропный эффект), снижение силы сердечных сокращений (отрицательный инотропный эффект), снижение возбудимости (отрицательный батмотропный эффект) (рис.).

В лечении многих заболеваний сердечно-сосудистой системы используются лекарственные препараты с преимущественным воздействием на вегетативную нервную активность [8]. Однако при невозможности применения препаратов, например, вследствие гипотензии и/или брадикардии, альтернативных методов лечения не существует. Повышение симпатической активности и снижение парасимпатического

тонуса, выражающиеся в снижении чувствительности барорецепторов и/или снижении вариабельности ритма сердца, являются важными патофизиологическими факторами, способствующими прогрессированию СН и ассоциированными с неблагоприятным исходом [9]. Соответственно, усиление парасимпатической активности, наряду с подавлением симпатического тонуса, является потенциальным терапевтическим подходом к нормализации вегетативного дисбаланса и ингибированию прогрессирования СН [8, 10].

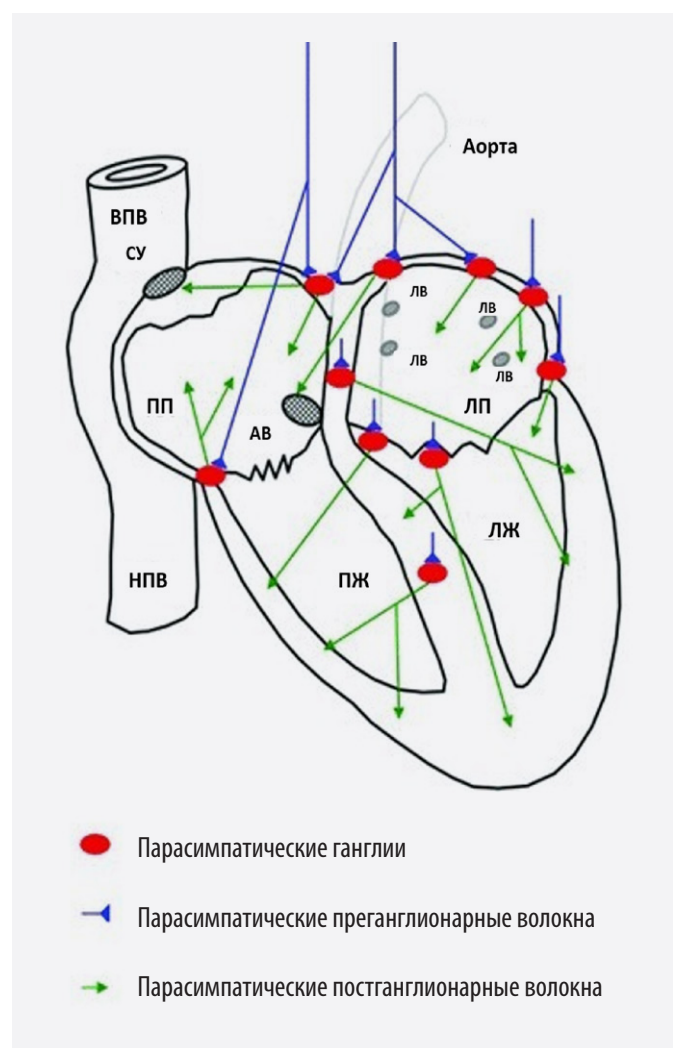


Рисунок. Схематическое изображение парасимпатической иннервации сердца

Прим.: АВ — атриовентрикулярный узел, ВПВ — верхняя полая вена, ЛВ — легочная вена, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СУ — синоатриальный узел

Figure. Schematic representation of the parasympathetic innervation of the heart

Note: АВ, atrioventricular node; ВПВ, superior vena cava; ЛВ, pulmonary vein; ЛЖ, left ventricle; ЛП, left atrium; НПВ, inferior vena cava; ПЖ, right ventricle; ПП, right atrium; СУ, sinoatrial node

Основная часть

Стимуляция блуждающего нерва

В настоящее время стимуляция блуждающего нерва (СБН) представляет собой один из методов нейромодуляции, который используется в клинической практике для лечения эпилепсии и депрессии [11], и включает в себя как инвазивные (имплантированные), так и неинвазивные (чрескожные) методы стимуляции. Инвазивная СБН представляет собой хирургическое вмешательство, заключающееся в имплантации устройства генератора импульсов в грудную клетку и размещении электродов вокруг левого шейного БН, однако имеет несколько потенциальных рисков [12]. Идея чрескожной СБН впервые официально предложена Энрике Вентурира в 2000 г. [13]. Согласно анатомическим исследованиям, единственной ветвью БН, которая достигает поверхности тела, является аурикулярная ветвь [14–16]. Новые системы доставки СБН основаны на кожном распределении волокон БН либо на наружном ухе (ушная ветвь БН), либо на шее (шейная ветвь БН). Это позволяет исключить необходимость хирургической имплантации устройств, а также способствует снижению риска развития побочных эффектов и обеспечивает большую доступность [17, 18].

Факт связи БН с внутренними органами и структурами головного мозга привлекает внимание специалистов при лечении многих заболеваний сердечно-сосудистой системы [19]. Воздействуя на нейронные цепи внутренних и наружных сердечных сплетений, СБН способствует усилению парасимпатического влияния. Благодаря такому влиянию в ходе различных экспериментальных и клинических исследований были достигнуты положительные результаты в лечении СН, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца. Было установлено, что СБН способствует уменьшению частоты эпизодов фибрилляции предсердий, снижению риска возникновения фибрилляции желудочков (ФЖ) и обладает протективным эффектом в отношении желудочковых тахикардий [9]. Кроме того, СБН оказывает противовоспалительное действие в многочисленных экспериментальных моделях системного воспаления и сепсиса, а также у людей с ревматоидным артритом и мерцательной аритмией, перенесших операцию на сердце. Так, низкоуровневая чрескожная СБН, проводимая в течение 1 часа на козелке уха, существенно подавляла фибрилляцию предсердий и снижала уровень воспалительных цитокинов [20, 21].

Доклинические исследования показали, что изолированное применение СБН улучшает фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), показатели диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшает конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ, снижает уровень N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона

(NT-proBNP), а также уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС). На уровне миоцитов увеличение передачи сигналов ацетилхолина через мускариновые рецепторы способствует снижению окислительного стресса, уменьшает силу сокращения, а также улучшает передачу сигналов кальция и восстанавливает экспрессию генов. При этом происходит холинергическая трансдифференцировка симпатических нейронов, играющая нормализующую роль на фоне симпатико-опосредованного патогенеза. В результате усиления парасимпатического тонуса и снижения симпатической активности наблюдается снижение эндотелиальной дисфункции, улучшение ремоделирования сердца, функции ЛЖ с восстановлением физиологической реактивности симпатических миоцитов, а также снижение риска аритмий [22].

Изначально СБН рассматривалась как антиаритмическое воздействие. Первое упоминание относится к 1859 г. [23], когда Эйнбродт обнаружил, что собаки, получившие СБН, с меньшей вероятностью подвергались риску смерти от прямого воздействия электрического тока на желудочки сердца. Более 100 лет спустя несколько исследований на животных под наркозом подтвердили, что СБН снижает риск ФЖ в период острой ишемии миокарда [24–27]. Механистическая демонстрация произошла в 1991 г., когда сознательная модель внезапной смерти собак была использована для доказательства того, что холинергический антагонизм благоприятствует ФЖ. В то же время правая СБН, примененная через несколько секунд после окклюзии коронарной артерии, защищает от ФЖ, при этом почти 50% данного защитного эффекта связано со значительным уменьшением ЧСС [28].

Стимуляция блуждающего нерва и хроническая сердечная недостаточность

Результаты экспериментального исследования, впервые продемонстрировавшего эффективность СБН в лечении СН, были опубликованы в 2004 г. Спустя 14 дней после инфаркта миокарда передней локализации, приведшего к сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ), крысы были рандомизированы в группу имитации стимуляции или активной СБН, где интенсивность была скорректирована до снижения ЧСС на 20–30 уд. в мин от исходного уровня. Через 6 недель стимуляции в активной группе отмечалось улучшение функции ЛЖ, более низкий уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP), а также лучшая выживаемость (86 против 50%) через 140 дней по сравнению с группой ложной стимуляции, несмотря на аналогичный размер инфаркта [29].

Y. Zhang и соавт. (2009) изучали эффекты хронической СБН на модели СН, вызванной высокочастотной желудочковой стимуляцией. На протяжении 8 недель собаки в активной группе, наряду с высокочастотной желудочковой стимуляцией, получали

сопутствующую СБН, тогда как в фиктивной группе проводилась только высокочастотная желудочковая стимуляция. Было отмечено улучшение вариабельности сердечного ритма и чувствительности барорефлекса в группе стимуляции. Вместе с этим было достигнуто статистически значимое улучшение функции ЛЖ, снижение уровней С-реактивного белка, норадренина и ангиотензина II [30].

Н.Н. Sabbah и соавт. (2011) провели два отдельных исследования, в которых изучалось влияние правой СБН на ХСН ишемической этиологии у собак. В первом исследовании на фоне СБН в течение 3 мес. по сравнению с ложной операцией было отмечено улучшение функции ЛЖ, снижение уровней фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина 6 (ИЛ-6). Кроме того, отмечалась тенденция к нормализации экспрессии синтазы оксида азота (NOS) и регистрировалось резкое повышение экспрессии белка коннексин 43 (CX43), снижение которого наблюдалось при СН и связано с блоками проводимости и повышенной восприимчивостью к аритмиям [31].

Поскольку СБН вызывает брадикардию при ХСН, было выдвинуто предположение, что бета-адреноблокаторы потенциально могут компенсировать положительное влияние СБН на СН, если антибета-адренергический эффект будет основным действием стимуляции [32]. Однако во втором исследовании, проведенном Н.Н. Sabbah и соавт. (2011), было показано, что благоприятные результаты 3-х месячной комбинированной терапии СБН и метопролола дополняют эффекты, достигаемые при монотерапии метопрололом [31]. В исследовании J.J. Namann и соавт. (2013) для СБН использовалась другая система, специально настроенная на низкую интенсивность стимуляции, не оказывающую влияния на ЧСС. Тем не менее, сохранялось положительное воздействие СБН на функцию ЛЖ наряду с улучшением уровней белка в ткани ЛЖ у собак [33]. В исследовании М. Li и соавт. (2019) через 2 недели после перенесенного инфаркта миокарда выжившие крысы были случайным образом распределены на 3 группы: имитация стимуляции без терапии бета-адреноблокаторами, монотерапия метопрололом или комбинированная терапия СБН с метопрололом. По сравнению с первой группой, ЧСС была значительно снижена во 2-й и 3-й группах. Одновременно с этим, СБН была связана с более низкими значениями BNP и норадренина в плазме, а также лучшей 50-дневной выживаемостью. [34]. Таким образом, результаты доклинических исследований показали, что СБН может оказывать благоприятное влияние независимо от его антибета-адренергического механизма и является возможным эффективным способом лечения ХСН.

Первое пилотное одноцентровое исследование по СБН у пациентов с ХСН было проведено P.J. Schwartz

и соавт. (2008) [35]. Впоследствии на основании предварительных результатов, которые показали положительные терапевтические эффекты, исследование было расширено G.M. De Ferrari и соавт. (2011) до многоцентрового. В этом двухэтапном исследовании приняли участие 8 пациентов в первой фазе и 24 пациента во второй фазе с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA и ФВ ЛЖ <40%. Стимуляция правого шейного нерва с имплантируемой системой CardioFit (BioControl Medical, Израиль) была инициирована через 2–4 недели после имплантации и сопровождалась значительным улучшением качества жизни ($p < 0,001$), теста с 6-минутной ходьбой (с 411 ± 76 до 471 ± 111 м), ФВ ЛЖ (с $22,3 \pm 6,9$ до $28,7 \pm 8,4\%$), а также систолических объемов ЛЖ ($p = 0,02$) в течение 1 года [36].

NECTAR-HF – первое рандомизированное контролируемое исследование, в котором приняли участие 96 пациентов с СН II–III ФК по NYHA и ФВ ЛЖ <35%. В отличие от данных предыдущего исследования, NECTAR-HF не продемонстрировало ожидаемых результатов: несмотря на то что наблюдались значительное улучшение качества жизни ($p = 0,049$) и ФК по NYHA ($p = 0,032$), СБН не оказывала влияния на конечно-систолический размер ЛЖ ($p = 0,86$) и другие эхокардиографические параметры, а также на уровень NT-proBNP через 6 мес. после стимуляции [37].

В другом исследовании изучалось влияние СБН на ремоделирование миокарда, его систолическую функцию, толерантность к физической нагрузке, качество жизни и уровень биомаркеров у пациентов с симптомной СНнФВ. В ходе исследования ANTHEM-HF 60 пациентов были рандомизированы в группу правосторонней или левосторонней СБН. Было показано, что СБН приводит к статистически значимому улучшению функции ЛЖ, включая ФВ ЛЖ (на 4,5%, $p < 0,05$), и ФК по NYHA, при этом результаты сохранялись на протяжении 1 года наблюдения [38].

В многонациональном рандомизированном исследовании INOVATE-HF 707 пациентов с ХСН III ФК по NYHA и ФВ ЛЖ <40% были рандомизированы на 2 группы: активную (СБН) и контрольную (оптимальная медикаментозная терапия). В качестве первичной конечной точки была определена смерть от любой причины или эпизод декомпенсации СН, которой достигли 132 из 436 (30,3%) пациентов в группе СБН по сравнению с 70 из 271 (25,8%) в контрольной группе ($p = 0,37$), смертность составила 9,3 и 7,1% соответственно ($p = 0,19$). Таким образом, не было продемонстрировано снижение уровня смертности у пациентов с СНнФВ на фоне СБН, однако наблюдалось улучшение показателей качества жизни, 6-минутного теста ходьбы и ФК по NYHA ($p < 0,05$) [39].

Расхождения в результатах между исследованиями NECTAR-HF, ANTHEM-HF и INOVATE-HF могут быть объяснены тем, что в каждом исследовании

использовалось различное устройство вагусной стимуляции, а также, что более важно, разный протокол стимуляции. Так, интенсивность стимуляции варьировала в широком диапазоне: от $1,4 \pm 0,8$ мА в NECTAR-HF до $2,0 \pm 0,6$ мА в ANTHEM-HF и $3,9 \pm 1,0$ мА в INOVATE-HF. Кроме того, СБН с частотой 20 Гц в исследовании NECTAR-HF вызывала нецелевые эффекты (например, кашель или боль в шее), что ограничивало титрацию стимуляции и не приводило к существенному долгосрочному снижению ЧСС или увеличению вариабельности сердечного ритма. Через 6 мес. после титрования СБН значительные улучшения как ЧСС, так и вариабельности ритма произошли только в исследовании ANTHEM-HF: при сравнении с исследованием NECTAR-HF наблюдалась положительная динамика по сравнению с исходным уровнем в стандартном отклонении интервалов RR от нормального к нормальному (от 94 ± 26 до 111 ± 50 против 146 ± 48 до 130 ± 52 мс, $p < 0,001$) [40].

Начиная с 1990-х гг., наряду с традиционной СНсФВ, внимание исследователей стала привлекать группа пациентов, которая имеет СНсФВ [41], что составляет от 24 до 50% от общего количества случаев ХСН [42]. За последние десятилетия понимание СНсФВ развилось от диастолической дисфункции ЛЖ до полиорганного синдрома, который возникает в результате таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия. Это способствует развитию системного воспаления, поражающему не только миокард, но и скелетные мышцы, легочные сосуды, почки [43], что, в свою очередь, приводит к фиброзу ЛЖ, диастолической дисфункции и развитию СНсФВ. Уменьшение воспаления и фиброза привело к нормализации диастолической функции ЛЖ и улучшению выживаемости в крысиной модели СНсФВ без ослабления гипертрофии ЛЖ, что свидетельствует о том, что воспаление и фиброз являются потенциально обратимыми [20, 21]. Следовательно, ослабление провоспалительного состояния и подавление сердечного фиброза являются терапевтическими целями для СНсФВ.

Влияние нейромодуляции воспаления для лечения СНсФВ было проанализировано в исследованиях S. Stavrakis и соавт. (2022). Пациенты с СНсФВ, отвечающие двум из четырех критериев: ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия или возраст ≥ 65 лет, были рандомизированы в соотношении 1:1 для активной (козелка) или ложной (мочки уха) чрескожной СБН. Стимуляция проводилась по 1 ч ежедневно в течение 3 мес., частота стимуляции составляла 20 Гц. Через 3 мес. отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (отношение E/E') не отличалось между группами ($9,9 \pm 1,5$ против

$10,5 \pm 1,5$, $p = 0,53$). Также не были достигнуты статистически значимые различия и других эхокардиографических параметров диастолической дисфункции между двумя группами. Вместе с тем, в группе активной стимуляции наблюдалось улучшение качества жизни. Кроме того, глобальная продольная деформация и уровень ФНО-α через 3 мес. были значительно улучшены в активной группе по сравнению с имитацией ($-18,6 \pm 2,5\%$ по сравнению с $-16,0 \pm 2,4\%$, $p = 0,002$; $8,9 \pm 2,8$ пг/мл по сравнению с $11,3 \pm 2,9$ пг/мл, $p = 0,007$ соответственно), при этом снижение уровня ФНО-α коррелировало с улучшением глобальной продольной деформации ($r = -0,73$, $p = 0,001$). Авторы резюмировали, что уменьшение деформации ЛЖ может привести к улучшению клинических исходов у пациентов с СНсФВ. Одновременно с этим, отсутствие влияния на диастолическую дисфункцию может быть связано с существованием множества механизмов, контролирующих жесткость миокарда, а также с тем, что нарушения эхокардиографических маркеров диастолической дисфункции, включая E/e', отражающие повышенное давление наполнения, становятся более выраженными во время физической нагрузки, поэтому эффект нейромодуляции мог быть замаскирован относительно сохраненными диастолическими параметрами в покое [20].

Экспериментальные и пилотные клинические исследования СБН показали положительные эффекты при лечении СН. Однако результаты крупных рандомизированных клинических исследований демонстрируют противоречивые итоги. СБН может способствовать снижению симптомов СН, улучшению качества жизни пациентов, а также более эффективному контролю сердечного ритма. При этом влияние стимуляции на такие эхокардиографические параметры, как ФВ ЛЖ и конечно-систолический объем левого желудочка, неоднозначно. В связи с этим можно сделать вывод о том, что влияние СБН может быть вариабельным и зависит от множества факторов. Так, в проводимых исследованиях были выявлены различия клинико-демографических характеристик больных, которые могли повлиять на результаты. Кроме того, использовались разные протоколы стимуляции, исходные значения ЧСС и их вариабельность, что также потенциально могло изменить исходы.

Заключение

Несмотря на достигнутый существенный прогресс в лечении СН за счет развития таких направлений, как фармакотерапия, хирургические методы, имплантируемые системы поддержки и трансплантация, по-прежнему важным остается совершенствование методов лечения ХСН. Более того, разработка новых методов лечения является актуальной проблемой, поскольку стандартная терапия, направленная на подавление

- 2015;187:44–45. PMID: 25828310. <https://doi.org/10.1016/j.ij-card.2015.03.351>
16. Butt MF, Albusoda A, Farmer AD, Aziz Q. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *J Anat.* 2020;236(4):588–611. PMID: 31742681. PMCID: PMC7083568. <https://doi.org/10.1111/joa.13122>
17. Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol.* 2015;22(9):1260–1268. PMID: 25614179. PMCID: PMC5024045. <https://doi.org/10.1111/ene.12629>
18. Nicholson WC, Kempf MC, Moneyham L, Vance DE. The potential role of vagus-nerve stimulation in the treatment of HIV-associated depression: a review of literature. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1677–1689. PMID: 28721049. PMCID: PMC5499939. <https://doi.org/10.2147/NDT.S136065>
19. Verma N, Mudge JD, Kasole M, et al. Auricular vagus neuromodulation—a systematic review on quality of evidence and clinical effects. *Front Neurosci.* 2021;15:664740. PMID: 33994937. PMCID: PMC8120162. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.664740>
20. Stavrakis S, Elkholey K, Morris L, Niewiadomska M, Asad ZUA, Humphrey MB. Neuromodulation of inflammation to treat heart failure with preserved ejection fraction: a pilot randomized clinical trial. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(3):e023582. PMID: 35023349. PMCID: PMC9238491. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023582>
21. Zhou L, Filiberti A, Humphrey MB, et al. Low-level transcutaneous vagus nerve stimulation attenuates cardiac remodeling in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction. *Exp Physiol.* 2019;104(1):28–38. PMID: 30398289. PMCID: PMC6312463. <https://doi.org/10.1113/EP087351>
22. Konstam MA, Mann DL, Udelson JJE, et al. Advances in our clinical understanding of autonomic regulation therapy using vagal nerve stimulation in patients living with heart failure. *Front Physiol.* 2022;13:857538. PMID: 35530511. PMCID: PMC9068946. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.857538>
23. Einbrodt. Über Herzreizung und ihr Verhältniss zum Blutdruck. *Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse.* 1860;38:345–359. (In German).
24. Yoon MS, Han J, Tse WW, Rogers R. Effects of vagal stimulation, atropine, and propranolol on fibrillation threshold of normal and ischemic ventricles. *Am Heart J.* 1977;93(1):60–65. PMID: 831412. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(77\)80172-5](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(77)80172-5)
25. Kolman BS, Verrier RL, Lown B. The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle: role of sympathetic-parasympathetic interactions. *Circulation.* 1975;52(4):578–585. PMID: 239801. <https://doi.org/10.1161/01.cir.52.4.578>
26. Kent KM, Smith ER, Redwood DR, Epstein SE. Electrical stability of acutely ischemic myocardium. Influences of heart rate and vagal stimulation. *Circulation.* 1973;47(2):291–298. PMID: 4684930. <https://doi.org/10.1161/01.cir.47.2.291>
27. Myers RW, Pearlman AS, Hyman RM, et al. Beneficial effects of vagal stimulation and bradycardia during experimental acute myocardial ischemia. *Circulation.* 1974;49(5):943–947. PMID: 4828616. <https://doi.org/10.1161/01.cir.49.5.943>
28. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res.* 1991;68(5):1471–1781. PMID: 2019002. <https://doi.org/10.1161/01.res.68.5.1471>
29. Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation.* 2004;109(1):120–124. PMID: 14662714. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000105721.71640.DA>
30. Zhang Y, Popovic ZB, Bibevski S, et al. Chronic vagus nerve stimulation improves autonomic control and attenuates systemic inflammation and heart failure progression in a canine high-rate pacing model. *Circ Heart Fail.* 2009;2(6):692–699. PMID: 19919995. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873968>
31. Sabbah HN, Ihsar I, Zaretsky A, Rastogi S, Wang M, Gupta RC. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure. *Heart Fail Rev.* 2011;16(2):171–178. PMID: 21128115. PMCID: PMC3784341. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9209-z>
32. Wu Z, Liao J, Liu Q, Zhou S, Chen M. Chronic vagus nerve stimulation in patients with heart failure: challenge or failed translation? *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1052471. PMID: 37534273. PMCID: PMC10390725. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1052471>
33. Hamann JJ, Ruble SB, Stolen C, et al. Vagus nerve stimulation improves left ventricular function in a canine model of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(12):1319–1326. PMID: 23883651. PMCID: PMC3895958. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft118>
34. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. Chronic vagal nerve stimulation exerts additional beneficial effects on the beta-blocker-treated failing heart. *J Physiol Sci.* 2019;69(2):295–303. PMID: 30414045. PMCID: PMC10717668. <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0646-0>
35. Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A, et al. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):884–891. PMID: 18760668. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.016>
36. De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, et al; CardioFit Multicenter Trial Investigators. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2011;32(7):847–855. PMID: 21030409. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq391>
37. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015;36(7):425–433. PMID: 25176942. PMCID: PMC4328197. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu345>
38. Premchand RK, Sharma K, Mittal S, et al. Extended follow-up of patients with heart failure receiving autonomic regulation therapy in the ANTHEM-HF study. *J Card Fail.* 2016;22(8):639–642. PMID: 26576716. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.11.002>
39. Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure: the INOVATE-HF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):149–158. PMID: 27058909. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.525>
40. Anand IS, Konstam MA, Klein HU, et al. Comparison of symptomatic and functional responses to vagus nerve stimulation in ANTHEM-HF, INOVATE-HF, and NECTAR-HF. *ESC Heart Fail.* 2020;7(1):75–83. PMID: 31984682. PMCID: PMC7083506. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12592>
41. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* 1999;20(6):421–428. PMID: 10213345. <https://doi.org/10.1053/ehhj.1998.1280>
42. Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника и диагностика. *Кардиология.* 2018;58(4S):55–64. <https://doi.org/10.18087/cardio.2467>
- Gavryushina SV, Ageev FT. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient «portrait»,

clinic and diagnostics. *Kardiologiia*. 2018;58(4S):55–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2467>

43. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73–90. PMID: 27358439. PMCID: PMC4930115. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884>

Сведения об авторах

Карибова Мария Васильевна, врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; аспирант кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0003-0159-9182>

Кручинова София Владимировна, к. м. н., врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7538-0437>

Шварц Владимир Александрович, д. м. н., врач-кардиолог, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8931-0376>

Гендугова Милана Нургалиевна, врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; аспирант кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0009-7063-3798>

Космачева Елена Дмитриевна, д. м. н., заместитель главного врача по лечебной работе, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующая кафедрой терапии №1 ФПК

и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Mariya V. Karibova, Cardiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Postgraduate Student, Therapy Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0003-0159-9182>

Sofiya V. Kruchinova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant Professor at the Therapy Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7538-0437>

Vladimir A. Shvartz, Dr. Sci. (Med.), Cardiologist, Leading Researcher, Department of Surgical Treatment for Interactive Pathology, Professor at the Department of Cardiovascular Surgery with the Course of Arrhythmology and Clinical Electrophysiology, Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8931-0376>

Milana N. Gendugova, Cardiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Postgraduate Student, Therapy Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0009-7063-3798>

Elena D. Kosmacheva, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Work, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the Therapy Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>

Conflict of interest: none declared.

<https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-144-150>



Терапевтический аферез при раннем развитии преэклампсии

©Е.Н. Плахотина^{1*}, Т.Н. Белоусова¹, Е.В. Брянцев¹, О.В. Чаплыгина²

¹Видновский перинатальный центр, Видное, Россия

²Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского, Москва, Россия

* Е.Н. Плахотина, Видновский перинатальный центр, 142700, Московская область, Видное, ул. Заводская, 17, enp2004@inbox.ru

Поступила в редакцию 17 июля 2024 г. Исправлена 30 октября 2024 г. Принята к печати 10 ноября 2024 г.

Резюме

Преэклампсия представляет собой мультисистемное патологическое состояние, манифестирующее после 20-й недели беременности. Статистика показывает, что преэклампсия является одной из основных причин заболеваемости и смертности матери и плода, особенно при преэклампсии с ранним началом. Около 25% случаев преэклампсии с ранним началом относятся к тяжелым, при этом у 85% беременных при тяжелом течении формируется полиорганная недостаточность. Мертворождение и ранняя неонатальная смертность детей, рожденных женщинами с ранней преэклампсией, на 3–5% выше по сравнению с поздней преэклампсией, асфиксия при рождении диагностируется у 100% детей, инвазивная респираторная поддержка требуется в 80% случаев, каждый четвертый новорожденный имеет проблемы со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

Анализ публикаций свидетельствует о возможностях пролонгирования беременности при раннем развитии преэклампсии с помощью различных вариантов терапевтического афереза, позволяющих снизить негативные последствия для новорожденных и матерей.

Ключевые слова: преэклампсия с ранним началом, асфиксия, инвазивная респираторная поддержка, терапевтический аферез
Цитировать: Плахотина Е.Н., Белоусова Т.Н., Брянцев Е.В., Чаплыгина О.В. Терапевтический аферез при раннем развитии преэклампсии. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):144–150. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-144-150>

Therapeutic Apheresis in Early-Onset Preeclampsia: Literature Review

©Elena N. Plakhotina^{1*}, Tamara N. Belousova¹, Evgenii V. Bryancev¹, Oksana V. Chaplygina²

¹Vidnoye Perinatal Center, Vidnoye, Russian Federation

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V.I. Krasnopol'sky, Moscow, Russian Federation

* Elena N. Plakhotina, Vidnoye Perinatal Center, ulitsa Zavodskaya 17, Vidnoye, 142700, Moscow Region, Russian Federation, enp2004@inbox.ru

Received: July 17, 2024. Received in revised form: October 30, 2024. Accepted: November 10, 2024.

Abstract

Preeclampsia is a multisystem disorder that manifests after 20 weeks' gestation. It is a leading cause of maternal and fetal morbidity and mortality. Approximately 25% of early-onset preeclampsia cases are severe, and 85% of pregnant women with severe preeclampsia develop multiple organ failure. Stillbirth and early neonatal mortality in women with early-onset preeclampsia are 3%–5% higher than those in cases of late-onset preeclampsia. Birth asphyxia is diagnosed in 100% of newborns. Invasive respiratory support is required in 80% of cases. Every fourth newborn has cardiovascular and central nervous system issues.

The analyzed literature demonstrated a possibility of pregnancy prolongation in early-onset preeclampsia using different therapeutic apheresis techniques, which can reduce negative consequences for newborns and mothers.

Keywords: early-onset preeclampsia, birth asphyxia, invasive respiratory support, therapeutic apheresis

Cite this article as: Plakhotina EN, Belousova TN, Bryancev EV, Chaplygina OV. Therapeutic apheresis in early-onset preeclampsia: literature review. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):144–150. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-144-150>



Введение

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное заболевание, осложняющее течение 6–10% беременностей. В Российской Федерации распространенность преэклампсии, по данным различных авторов, составляет 2–8%. Отчеты Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют об увеличении распространенности этой патологии на 25% за последние 20 лет. Более 80% пациенток с тяжелой преэклампсией до родоразрешения госпитализируются в палаты интенсивной терапии в связи с развитием осложнений, угрожающих жизни матери и плода [1–6]. Раннее начало ПЭ (с дебютом до 34 недель беременности) является основным фактором, приводящим к материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, поскольку 25% случаев преэклампсии с ранним началом относятся к тяжелым и в 85% случаев сопровождаются развитием тяжелой полиорганной недостаточности [7]. Как правило, при развитии ранней преэклампсии для уменьшения рисков перинатальной патологии и смертности требуется преждевременное родоразрешение путем кесарева сечения, частота которого составляет около 60%. Мертворождение и ранняя неонатальная смертность детей, рожденных женщинами с ранней преэклампсией, на 3–5% выше по сравнению с поздней преэклампсией, асфиксия при рождении диагностируется у 100% детей, инвазивная респираторная поддержка требуется в 80% случаев, каждый четвертый новорожденный имеет проблемы со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной систем [3, 8]. Рост заболеваемости и смертности, наблюдаемый у новорожденных, обусловлен плацентарными нарушениями, связанными с инверсией соотношения проангиогенных и антиангиогенных факторов, прогрессирующей при преэклампсии. Большинство исследований подтверждает связь ранней преэклампсии с задержкой роста плода, развитием неонатального респираторного дистресс-синдрома, бронхолегочной дисплазии [9, 10]. Гестационный возраст при преждевременных родах является основным фактором риска неонатальной заболеваемости и смертности. При установлении диагноза тяжелой преэклампсии до 25 недель перинатальная смертность достигает 50%, тогда как рождение при сроке беременности 26–27 недель снижает ее до 10% [11]. Более значимое увеличение выживаемости и снижение рисков заболеваемости наблюдается при пролонгировании беременности более 34 недель. Однако значение имеет каждая неделя гестационного возраста, так как с увеличением срока гестации прогрессивно снижается риск инвалидизации в связи с детским церебральным параличом, респираторными нарушениями, грубой задержкой психического и моторного развития, нарушениями зрения и слуха [11, 12].

Перечисленные выше прогнозы и растущие риски для новорожденных и их матерей ставят перед врачами

чрезвычайно важную задачу по изучению возможностей безопасного пролонгирования беременности при осложнении беременности развитием ранней преэклампсии. В связи с этим интерес представляют различные методы терапевтического афереза. В том числе оптимизация уже предложенных и изыскание новых наиболее эффективных методов экстракорпоральной детоксикации при развитии этой тяжелой патологии.

Для оценки современного состояния проблемы был проведен информационный поиск в следующих базах данных: Web of Science, Scopus, Medline, PubMed, РИНЦ, eLIBRARY по поисковому запросу «therapeutic apheresis in the development of early preeclampsia» за период с 2013 по 2023 г. Было отобрано 50 источников, полностью соответствующих теме настоящего обзора, из них 35 зарубежных и 15 отечественных публикаций.

Результаты исследования

Несмотря на достаточно большое количество исследований этиологии и патогенеза преэклампсии, до настоящего времени точно не определены ее причины. Ни одна из существующих на сегодняшний день гипотез патогенеза преэклампсии до конца не может объяснить различные варианты течения этого осложнения [13, 14]. Исследования показывают, что преэклампсия связана с недостаточностью трофобластической инвазии спиральных артерий матери, что приводит к повышению сосудистого сопротивления маточных артерий и снижению маточно-плацентарного кровотока [6, 13]. В свою очередь отсутствие физиологического ремоделирования децидуальных сосудов и снижение перфузии плаценты приводит к высвобождению большого количества различных вазоактивных молекул, провоспалительных цитокинов, микрочастиц синцитиотрофобласта в сосудистую систему матери [14]. Эти процессы сопровождаются развитием дисбаланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами и эндотелиальной дисфункцией, прогрессирование которых приводит к формированию клинической картины преэклампсии после 20-й недели беременности [14–17].

Значимым элементом патогенеза ранней преэклампсии являются микроволокна синцитиотрофобласта, высвобождающиеся при ишемии маточно-плацентарного комплекса. Микрочастицы синцитиотрофобласта, наряду с растворимыми плацентарными факторами, активируют нейтрофилы для образования провоспалительных цитокинов, нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), антиангиогенных факторов, нарушающих функцию эндотелия [18]. Данный механизм, вторичный по отношению к дефекту ремоделирования маточных спиральных артерий, более характерен для ранней преэклампсии с более тяжелым ее течением [19].

В последнее время уделяют особое внимание участию нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) в патогенезе ранней преэклампсии. Нейтрофилы, составляющие первую линию защиты при развитии любого воспаления, в том числе и неспецифического, характерного для преэклампсии, образуют НВЛ в ответ на увеличение количества микрочастиц синцитиотрофобласта. А.К. Gupta и соавт. (2006, 2007) выявили у НВЛ способность захватывать не только объемные объекты, например, бактерии, но и очень мелкие (<200 нм) частицы, такие как микроволокна синцитиотрофобласта. Они также обнаружили значительное количество НВЛ в межворсинчатом пространстве плаценты и крови беременных с преэклампсией [20, 21]. С увеличением уровня НВЛ при преэклампсии связывают прогрессирование эндотелиальной дисфункции, поскольку исследования показывают непосредственное токсическое действие компонентов НВЛ на эндотелий. Проккоагулянтный эффект НВЛ, доказанный многими авторами, объясняет возникновение тромбоцитопении при преэклампсии, которая является тромбоцитопенией потребления и может предшествовать развернутой клинико-лабораторной картине преэклампсии [22].

Наиболее изученным биомаркером преэклампсии является соотношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), являющейся вариантом рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1) и плацентарного фактора роста (PlGF). Оба белка вырабатываются плацентой. PlGF необходим для нормального развития сосудистой системы плаценты. В норме концентрация PlGF постепенно возрастает к 30-й неделе беременности. sFlt-1 связывает и нейтрализует PlGF и другие ангиогенные факторы. При нормально протекающей беременности уровень sFlt-1 остается стабильно низким вплоть до 33–36-й недели беременности, после чего он незначительно возрастает. Впервые увеличение концентрации sFlt-1 в крови у женщин с преэклампсией показал S.E. Maynard и соавт. (2003) [23]. Позже S. Rana и соавт. (2013) доказали, что высокий уровень sFlt/PlGF-соотношения коррелирует с негативными исходами беременности [24]. Соотношение sFlt/PlGF используется для оценки степени тяжести преэклампсии при ее прогрессировании [25, 26]. Согласно опубликованным данным, уменьшение концентрации PlGF и увеличение концентрации sFlt-1 регистрируются за несколько недель до появления клинических симптомов ПЭ и могут служить скрининговыми тестами уже в конце I триместра беременности. Показано, что лабораторный контроль динамики sFlt-1/PlGF позволяет с высокой долей вероятности не только подтвердить, но и исключить диагноз тяжелой преэклампсии и избежать преждевременных родов [27, 28].

Открытие конкретных агентов, участвующих в патогенезе преэклампсии с ранним началом, позволяет

предположить, что их удаление методами терапевтического афереза позволит пролонгировать беременность и избежать тяжелых осложнений со стороны матери и, особенно, новорожденного в связи с необходимостью преждевременного родоразрешения [29–31].

Одним из возможных вариантов пролонгирования беременности при развитии преэклампсии является метод гемоперфузии, который основан на механизме поглощения растворенных веществ сорбентами. Наряду с мембранными технологиями, он представляет собой вариант удаления из крови патологических молекул, как поступивших извне, так и образовавшихся или накопившихся вследствие различных патологических состояний и заболеваний [32]. В ряде исследований была показана эффективность гемоперфузии для удаления токсических ядерных структур, таких как НВЛ и других низкомолекулярных агентов. Это позволяет предположить положительный терапевтический эффект гемоперфузии, обусловленный удалением из крови НВЛ и других патологических молекул низкой и средней массы, в том числе растворимой fms-подобной L-тирозинкиназы-1 (sFlt-1), молекулярный вес которой составляет около 90 кДа [33].

Ранее проведенные пилотные исследования показали возможность удаления sFlt-1 при использовании сорбента на основе декстрана сульфата. Терапевтический аферез с использованием подобного сорбента позволяет снизить уровень sFlt-1, уменьшить протениурию, стабилизировать кровяное давление у пациенток с ранней преэклампсией. Продолжительность беременности после начала проведения гемоперфузии в этих исследованиях зависела от количества процедур. При однократной гемоперфузии беременность была пролонгирована на 15 дней, при двукратной – на 19 дней и на 23 дня у женщин, получивших лечение 4 раза. Ни в одном случае не было отмечено отрицательного влияния процедур на состояние пациентки или плода, и во всех случаях регистрировались признаки улучшения роста плода [31, 34].

Исследования, посвященные применению гемоперфузии на основе других сорбентов, таких как сополимеры стирола и дивинилбензола при лечении преэклампсии, не проводились. Однако подобные сорбенты успешно применялись при лечении цитокинового шторма у пациентов с COVID-19, а также при лечении пациентов с сепсисом [35]. Следует отметить, что патогенез преэклампсии имеет много сходств с патогенезом ответной реакции организма на инфекционные агенты, поскольку ключевым его звеном является прогрессирование воспалительной реакции с увеличением активности провоспалительных медиаторов и снижением активности противовоспалительных эффекторов, таких, например, как регуляторные Т-клетки [36]. Результаты исследований показали, что тяжелая преэклампсия сопровождается

повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО с выраженной системной воспалительной реакцией, тогда как при нормально протекающей беременности отмечаются высокие уровни противовоспалительных медиаторов [37]. Сорбционные колонки на основе сополимеров стирола и дивинилбензола способны удалять такие провоспалительные цитокины, как ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8. Доказано, что их применение снижает уровень цитокинов у больных сепсисом и в сочетании со стандартной терапией сепсиса значительно уменьшает потребность пациентов в вазопрессорной поддержке [38]. Уже изученные возможности различных сорбционных методик позволяют предположить положительный эффект их применения и при пролонгировании беременности, осложненной ранней преэклампсией, что требует проведения дальнейших исследований [39, 40].

Еще одним возможным экстракорпоральным методом пролонгирования ранней преэклампсии является каскадная плазмофильтрация. Этот метод представляет собой очищение крови от высокомолекулярных патологических компонентов, удаляемых из плазмы с помощью специального фракционатора после предварительного ее выделения из цельной крови. В соответствии с современными представлениями об эндотелиальной дисфункции, как одного из главных звеньев в патогенезе преэклампсии, основными точками приложения любой экстракорпоральной терапии при попытках пролонгирования беременности пациенток с ранней преэклампсией являются не только антиангиогенные факторы и провоспалительные агенты, но и атерогенный липидный профиль [14, 32].

В исследованиях, проведенных в Медицинском институте Сургутского государственного университета и Сургутском окружном клиническом перинатальном центре в 2020–2022 гг., показано, что включение каскадной плазмофильтрации в комплексную терапию ранней преэклампсии эффективно корригировало липидный профиль и позволило пролонгировать беременность в основной группе наблюдения на 19 сут. [41, 42]. Коррекция липидного профиля при применении каскадной плазмофильтрации в виде снижения уровня холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности в среднем на 30% позволяет уменьшить атерогенную агрессию на сосудистый эндотелий. Кроме того, на фоне проводимой экстракорпоральной терапии отмечалось снижение уровня фибриногена, фактора Виллебранда, а также показателей структурной коагуляции (снижение плотности сгустка (MCF) по данным ROTEM), что свидетельствовало об улучшении реологических свойств крови [41]. Было показано, что при применении каскадной плазмофильтрации из крови также удаляются низкомолекулярные вещества с большим объемом распределения, к которым можно отнести sFlt-1 [42, 43].

Заключение

В настоящее время продолжают исследования возможности применения терапевтического плазмообмена для пролонгирования беременности при преэклампсии с ранним началом. Применение этого метода также позволяет статистически значимо снижать концентрацию антиангиогенных факторов и пролонгировать беременность. При этом увеличивается выживаемость плода, уменьшается время пребывания новорожденных в палате интенсивной терапии [44].

Следует отметить, что системы неспецифического афереза имеют потенциальные побочные эффекты из-за захвата и снижения плазменной концентрации многих других полезных молекул, среди которых альбумин, иммуноглобулины, факторы свертывания. В связи с этим постоянно продолжается поиск и апробация селективных методов терапевтического афереза. К одной из последних концепций коррекции нарушений баланса проангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии относится концепция, основанная на использовании специальной технологии магнитного захвата sFlt-1 и высвобождения эндогенного PlGF (фактора роста плаценты) для восстановления физиологического ангиогенного баланса [45]. Анализ терапевтического эффекта этого метода показал, что удаление sFlt-1 посредством магнитной очистки крови было более избирательно, чем другие методы. Его эффективность составила 96%, в то время как терапевтический эффект плазмообмена – 92%, а эффективность афереза декстран-сульфатом была равна 78%. Отмечено, что на эффективность магнитной очистки значительное влияние оказывают размер используемых магнитных наночастиц и продолжительность процедуры, этот фактор в настоящий момент является объектом дальнейшего исследования и усовершенствования метода [46].

Выводы

Таким образом, анализ литературы показывает, что в настоящее время существуют две основные концепции применения различных вариантов терапевтического афереза при ранней преэклампсии. Одна из них базируется на применении каскадной плазмофильтрации с возможностью коррекции липидного профиля и снижения атерогенного фактора эндотелиальной дисфункции, а также снижения активности sFlt-1 и других антиангиогенных факторов. Другая предполагает благоприятное влияние на течение преэклампсии с ранним применением гемоперфузии с целью удаления молекул средней массы: провоспалительных цитокинов, разрушенных ядерных структур нейтрофилов, НВЛ, которые также способствуют прогрессированию воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции.

Кроме того, дальнейшее развитие получила более селективная методика удаления антиангиогенных

факторов, такая как экстракорпоральное магнитное очищение крови.

Полученные в проведенных работах данные свидетельствуют о возможности статистически значимого пролонгирования беременности, увеличения сроков гестации при рождении и улучшения перинатальных исходов при отсутствии ухудшения исходов для матери при применении всех методов терапевтического афереза.

На основании вышеизложенного, различные варианты терапевтического афереза имеют право на существование в программе лечения пациенток с ранней преэклампсией с целью пролонгирования беременности, но нуждаются в более углубленном изучении, поскольку приведенные на сегодняшний день данные имеют значительные ограничения, прежде всего, связанные с малочисленностью групп.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Е.Н. Плахотина,

Т.Н. Белоусова

Сбор, анализ и интерпретация данных: Е.В. Брянцев,

О.В. Чаплыгина

Написание текста: Е.В. Брянцев, О.В. Чаплыгина

Редактирование текста: Е.Н. Плахотина, Т.Н. Белоусова

Author contributions

Concept and design: Plakhotina, Belousova

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Bryancev,

Chaplygina

Manuscript drafting: Bryancev, Chaplygina

Manuscript revising: Plakhotina, Belousova

Литература/References

1. Нургалиева А.Н., Нургалиева Г.Т., Кадыргазина М.К. и др. Ранняя и поздняя преэклампсия: материнские, перинатальные исходы и патоморфологические изменения плаценты. *Наука и здравоохранение*. 2021;23(5):40–48.

Nurgaliyeva AN, Nurgaliyeva GT, Kadyrgazina MK, et al. Early and late preeclampsy: maternal, perinatal outcomes and pathomorphological changes of the placenta. *Science & Healthcare*. 2021;23(5):40–48. (In Russ.).

2. Замалева Р.С., Черепанова Н.А., Фризина А.В., Юпатов Е.Ю., Фризин Д.В. Возможности прогнозирования плацентарно-ассоциированной патологии во втором триместре беременности с помощью шкалы балльной оценки риска и кардиотокографии плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(5):36–43. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-5-36-43>

Zamaleeva RS, Cherepanova NA, Frizina AV, Yupatov EYu, Frizin DV. Prediction of placental pathology during the second trimester of pregnancy using a new risk assessment scale and fetal cardiotocography. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(5):36–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-5-36-43>

3. Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Преэклампсия матери и программирование сердечно-сосудистого здоровья ребенка. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(4):19–25. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-4-19-25>

Kovtun OP, Tsyvian PB. Pre-eclampsia in a mother and programming of the child's cardiovascular health. *Rossiyskiy vestnik*

perinatologii i pediatrii. 2019;64(4):19–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-4-19-25>

4. Кинжалова С.В., Макаров Р.А., Давыдова Н.С., Бычкова С.В., Пестряева Л.А. Перинатальные исходы при абдоминальном родоразрешении беременных с тяжелой преэклампсией в условиях общей и спинальной анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(5):36–43. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201805136>

Kinzhalova SV, Makarov RA, Davydova NS, Bychkova SV, Pestryaeva LA. Perinatal outcomes in pregnant women with severe preeclampsia in abdominal delivery under general and spinal anesthesia. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018;(5):36–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201805136>

5. Ukah UV, De Silva DA, Payne B, et al. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. *Pregnancy Hypertens*. 2018;11:115–123. PMID: 29198742. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.11.006>

6. Ходжаева З.С., Ошхунова М.С., Муминова К.Т., Горина К.А., Холин А.М. Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии: научные перспективы и клинические возможности. *Акушерство и гинекология*. 2022;(12):57–65. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.218>

Khodzhaeva ZS, Oshkhunova MS, Muminova KT, Gorina KA, Kholin AM. Prediction and early diagnosis of preeclampsia: scientific perspectives and clinical opportunities. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;(12):57–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.218>

7. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.e1–544.e12. PMID: 23973398. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.019>

8. Тимофеева Л.А., Караваева А.Л., Зубков В.В., Киртбая А.Р., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога. *Акушерство и гинекология*. 2019;(4):73–78. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.73-78>

Timofeeva LA, Karavaeva AL, Zubkov VV, Kirtbaya AR, Kan NE, Tyutyunnik VL. The role of preeclampsia in pregnancy outcomes: the view of a neonatologist. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(4):73–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.73-78>

9. Rocha G. Consequences of early-onset preeclampsia on neonatal morbidity and mortality. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2023;75(1):87–97. PMID: 35373936. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.22.06714-3>

10. van Esch JJA, van Heijst AF, de Haan AFJ, van der Heijden OWH. Early-onset preeclampsia is associated with perinatal mortality and severe neonatal morbidity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(23):2789–2794. PMID: 28282780. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1263295>

11. Monier I, Ancel PY, Ego A, et al; EPIPAGE 2 Study Group. Gestational age at diagnosis of early-onset fetal growth restriction and impact on management and survival: a population-based cohort study. *BJOG*. 2017;124(12):1899–1906. PMID: 28266776. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14555>

12. Шахбазова Н.А. Перинатальные исходы на фоне различных методов профилактики гипертензивных расстройств при беременности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(3):45–50. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-45-50>

Shakhbazova NA. Perinatal outcomes in cases with various methods of prevention of hypertensive disorders during pregnancy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018;63(3):45–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-45-50>

13. Zamir M, Nelson DM, Ginosar Y. Hemodynamic consequences of incomplete uterine spiral artery transformation in human pregnancy, with implications for placental dysfunction and preeclampsia. *J Appl Physiol* (1985). 2021;130(2):457–465. Published correction appears in *J Appl Physiol* (1985). 2021;130(5):1351. PMID: 33356980. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00504.2020>
14. Абрамова М.Ю., Чурносков М.И. Современные представления об этиологии, патогенезе и факторах риска преэклампсии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021;70(5):105–116. <https://doi.org/10.17816/jowd77046>
- Abramova MYu, Churnosov MI. Modern concepts of etiology, pathogenesis and risk factors for preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(5):105–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/jowd77046>
15. Панова И.А., Кудряшова А.В., Рокотянская Е.А., Малышкина А.И. Особенности эластических свойств сосудов и иммунного воспалительного ответа при гипертензивных расстройствах у беременных. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(1):18–26. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901118>
- Panova IA, Kudryashova AV, Rokotyanskaya EA, Malysheva AI. The characteristics of vascular elastic properties and the immune inflammatory response in pregnant women with hypertension. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2019;19(1):18–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901118>
16. Стрюк Р.И., Бухонкина Ю.М., Смирнова В.А., Чиждова Г.В. Функция эндотелия и маточно-плодово-плацентарный кровоток у беременных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2010;50(4):18–22. PMID: 20459416.
- Striuk RI, Bukhonkina IuM, Smirnova VA, Chizhova GV. Function of endothelium and feto-utero-placental blood flow in pregnant women with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2010;50(4):18–22. (In Russ.). PMID: 20459416.
17. Jena MK, Sharma NR, Pettitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta. *Biomolecules*. 2020;10(6):953. PMID: 32599856. PMID: PMC7357118. <https://doi.org/10.3390/biom10060953>
18. Gupta AK, Hasler P, Holzgreve W, Gebhardt S, Hahn S. Induction of neutrophil extracellular DNA lattices by placental microparticles and IL-8 and their presence in preeclampsia. *Hum Immunol*. 2005;66(11):1146–1154. PMID: 16571415. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2005.11.003>
19. Gupta AK, Rusterholz C, Huppertz B, et al. A comparative study of the effect of three different syncytiotrophoblast micro-particles preparations on endothelial cells. *Placenta*. 2005;26(1):59–66. PMID: 15664412. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.04.004>
20. Gupta A, Hasler P, Gebhardt S, Holzgreve W, Hahn S. Occurrence of neutrophil extracellular DNA traps (NETs) in preeclampsia: a link with elevated levels of cell-free DNA?. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1075:118–122. PMID: 17108200. <https://doi.org/10.1196/annals.1368.015>
21. Gupta AK, Hasler P, Holzgreve W, Hahn S. Neutrophil NETs: a novel contributor to preeclampsia-associated placental hypoxia?. *Semin Immunopathol*. 2007;29(2):163–167. PMID: 17621701. <https://doi.org/10.1007/s00281-007-0073-4>
22. Kraemer BF, Hennis I, Karge A, et al. Platelet mitochondrial membrane depolarization reflects disease severity in patients with preeclampsia. *Mol Med*. 2022;28(1):51. PMID: 35508969. PMID: PMC9066965. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00472-x>
23. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649–658. PMID: 12618519. PMID: PMC151901. <https://doi.org/10.1172/JCI17189>
24. Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32(2):189–201. PMID: 23725084. PMID: PMC3744824. <https://doi.org/10.3109/10641955.2013.784788>
25. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Кан Н.Е. и др. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии. *Проблемы репродукции*. 2015;21(4):129–133. <https://doi.org/10.17116/repro2015214129-133>
- Ivanets TYu, Alekseeva ML, Kan NE, et al. Diagnostic value of placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as pre-eclampsia markers. *Problemy reproduktivii*. 2015;21(4):129–133. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro2015214129-133>
26. Курцер М.А., Шаманова М.Б., Синицина О.В., Николаева А.А., Дедловская А.И., Самсонова М.А. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PlGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2018;(11):114–120. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.114-120>
- Kurtser MA, Shamanova MB, Sinitina OV, Nikolaeva AA, Dedlovskaya AI, Samsonova MA. Clinical rationale for determining the ratio sFlt-1/PlGF for the early detection and evaluation of the severity of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;(11):114–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.114-120>
27. Nikuei P, Rajaei M, Roozbeh N, et al. Diagnostic accuracy of sFlt1/PlGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):80. PMID: 32033594. PMID: PMC7006116. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2744-2>
28. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:42–50. PMID: 34915395. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.12.003>
29. El-Sayed AAF. Preeclampsia: a review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(5):593–598. PMID: 29037542. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.08.004>
30. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, et al. Removal of soluble fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(3):903–913. PMID: 26405111. PMID: PMC4769204. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015020157>
31. Gubensek J, Ponikvar R, Premru Srsen T, Fabjan Vodusek V, Moertl MG, Lucovnik M. Therapeutic plasma exchange and dextran-sulfate plasma adsorption as extracorporeal treatments of extremely preterm preeclampsia with fetal growth restriction. *J Clin Apher*. 2021;36(4):595–605. PMID: 33847403. <https://doi.org/10.1002/jca.21899>
32. Ertorer ME, Guvenc B, Haydardedeoglu B, Tekinturhan F. A case report of the cascade filtration system: a safe and effective method for low-density lipoprotein apheresis during pregnancy. *Ther Apher Dial*. 2008;12(5):396–400. PMID: 18937724. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00616.x>
33. Ronco C, Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art. *Crit Care*. 2022;26(1):135. PMID: 35549999. PMID: PMC9097563. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04009-w>
34. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation*. 2011;124(8):940–950. PMID: 21810665. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034793>
35. Tang XD, Ji TT, Dong JR, et al. Pathogenesis and treatment of cytokine storm induced by infectious diseases. *Int J Mol Sci*.

2021;22(23):13009. PMID: 34884813. PMCID: PMC8658039. <https://doi.org/10.3390/ijms222313009>

36. Stefańska K, Zieliński M, Jankowiak M, et al. Cytokine imprint in preeclampsia. *Front Immunol*. 2021;12:667841. PMID: 34248946. PMCID: PMC8261231. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.667841>

37. Pinheiro MB, Martins-Filho OA, Mota AP, et al. Severe preeclampsia goes along with a cytokine network disturbance towards a systemic inflammatory state. *Cytokine*. 2013;62(1):165–173. PMID: 23523008. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.02.027>

38. Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Вершинина М.Г. Современные возможности лечения сепсиса на основе сорбционных методик (обзор литературы). *Лабораторная служба*. 2019;8(4):22–28. <https://doi.org/10.17116/labs2019804122>

Kutepov DE, Pasechnik IN, Vershinina MG. Current treatment options for sepsis based on sorption methods (review). *Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(4):22–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019804122>

39. Lorenzin A, Neri M, de Cal M, et al. Fluid dynamics analysis by CT imaging technique of new sorbent cartridges for extracorporeal therapies. *Blood Purif*. 2019;48(1):18–24. PMID: 31039563. <https://doi.org/10.1159/000499076>

40. Szczepiorkowski ZM. Indications for therapeutic apheresis in hematological disorders. *Semin Hematol*. 2020;57(2):57–64. PMID: 32892844. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2020.07.008>

41. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Панкратов В.В., Зинин В.Н. Ранняя преэклампсия и возможность пролонгирования беременности с точки зрения патогенетического подхода. *Общая реаниматология*. 2022;18(2):37–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-37-44>

Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Pankratov VV, Zinin VN. Pathogenetic approach to early preeclampsia and the feasibility of pregnancy prolongation. *General Reanimatology*. 2022;18(2):37–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-37-44>

42. Белоцерковцева Л.Д., Зинин В.Н., Коваленко Л.В., Панкратов В.В., Исаев Т.И. Опыт применения каскадной плазмифльтрации при ранней преэклампсии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(5):140–146. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-5-140-146>

Belotserkovtseva LD, Zinin VN, Kovalenko LV, Pankratov VV, Isaev TI. Cascade filtration plasmapheresis for early preeclampsia: our experience. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(5):140–146. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-5-140-146>

43. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171–354. PMID: 31180581. <https://doi.org/10.1002/jca.21705>

44. Iannaccone A, Reisch B, Kimmig R, et al. Therapeutic plasma exchange in early-onset preeclampsia: a 7-year monocentric experience. *J Clin Med*. 2023;12(13):4289. PMID: 37445324. PMCID: PMC10342637. <https://doi.org/10.3390/jcm12134289>

45. Trapiella-Alfonso L, Alexandre L, Fraichard C, et al. VEGF (vascular endothelial growth factor) functionalized magnetic beads in a microfluidic device to improve the angiogenic balance in preeclampsia. *Hypertension*. 2019;74(1):145–153. PMID: 31079531. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12380>

46. Rduch T, Arn N, Kinkel J, et al. Magnetic blood purification-based soluble fms-like tyrosine kinase-1 removal in comparison with dextran sulfate apheresis and therapeutic plasma exchange. *Artif Organs*. 2023;47(8):1309–1318. PMID: 36995348. <https://doi.org/10.1111/aor.14531>

Сведения об авторах

Плахотина Елена Николаевна, д. м. н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации, Видновский перинатальный центр (Видное, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6793-2318>

Белоусова Тамара Николаевна, к. м. н., главный врач, Видновский перинатальный центр (Видное, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3804-7691>

Брянцев Евгений Владимирович, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации, Видновский перинатальный центр (Видное, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6155-9404>

Чаплыгина Оксана Владимировна, руководитель отдела анестезиологии и реанимации, МОНИАГ им. акад. В.И. Краснопольского (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0007-8649-1566>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Elena N. Plakhotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Anesthesiology and Intensive Care Unit, Vidnoye Perinatal Center (Vidnoye, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6793-2318>

Tamara N. Belousova, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Vidnoye Perinatal Center (Vidnoye, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3804-7691>

Evgenii V. Bryancev, Anesthesiologist-Intensivist, Anesthesiology and Intensive Care Unit, Vidnoye Perinatal Center (Vidnoye, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6155-9404>

Oksana V. Chaplygina, Head of the Anesthesiology and Intensive Care Unit, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V.I. Krasnopolsky (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0007-8649-1566>

Conflict of interest: none declared.

