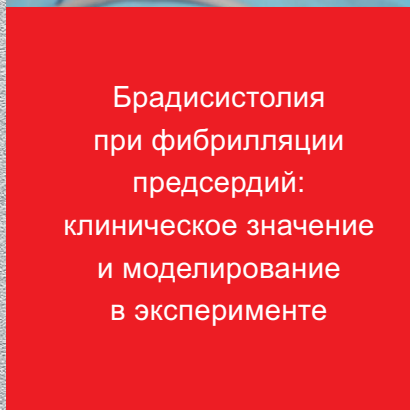


Наука и инновации В МЕДИЦИНЕ

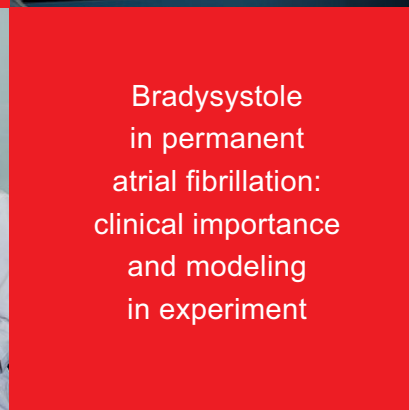
Научно-практический
рецензируемый журнал



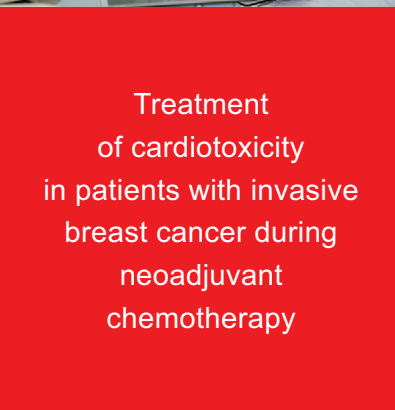
Лечение
кардиотоксичности
у пациенток с инвазивным
раком молочной железы
на этапе неoadъювантной
химиотерапии



Брадисистолия
при фибрилляции
предсердий:
клиническое значение
и моделирование
в эксперименте



Bradysystole
in permanent
atrial fibrillation:
clinical importance
and modeling
in experiment



Treatment
of cardiotoxicity
in patients with invasive
breast cancer during
neoadjuvant
chemotherapy



Учредитель и издатель

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор) 06.06.2016.
Регистрационный № ФС 77-65957

ISSN 2500-1388 (Print)

ISSN 2618-754X (Online)

Периодичность: 4 номера в год.

Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК (К2)

Индексация

DOAJ

Российский Индекс Научного Цитирования
(eLibrary.ru)

Cyberleninka

Google Scholar

Ulrich's Periodicals Directory

Dimensions

Crossref

Архив номеров: www.innoscience.ru

Открытый доступ к архивам
и текущим номерам.

Прием статей в журнал:

<https://innoscience.ru/2500-1388/author/submit/1>

Правила публикации авторских материалов:

<https://innoscience.ru/2500-1388/about/submissions>

Адрес издателя и редакции:

ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

Тел.: + 7 (846) 374 10 04.

E-mail: edition@innoscience.ru

Зав. редакцией: Стефанская А.В.

(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)

Переводчик: Калинин К.М.

Корректор: Чайникова И.Н.

Верстка: Овчинникова Т.И.

Подписано в печать: 15.09.2024

Выход в свет 25.09.2024

Отпечатано: ООО «Прайм».

Байкальский пер., 12, г. Самара,
Россия, 443079.

Тел.: +7 (846) 922 62 90.

Формат 60 × 90%. Печать офсетная.

Заказ №1003.

Усл. печ. л. 9.

Тираж 250 экз.

 Это контент открытого доступа,
распространяемый по лицензии Creative
Commons Attribution License, которая
разрешает неограниченное использование,
распространение и воспроизведение на любом
носителе при условии правильного цитирования
оригинальной работы. ([CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/))

16+

© Авторский коллектив; Самарский
государственный медицинский университет
(составление, дизайн, макет)

www.innoscience.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Колсанов А.В., профессор РАН, д.м.н., профессор (Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-4144-7090](https://orcid.org/0000-0002-4144-7090)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Котельников Г.П., академик РАН, д.м.н., профессор (Самара, Россия)

ORCID: [0000-0001-7456-6160](https://orcid.org/0000-0001-7456-6160)

Давыдкин И.Л., д.м.н., профессор (Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-4318-4247](https://orcid.org/0000-0002-4318-4247)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Рубаненко О.А., д.м.н., доцент (Самара, Россия)

ORCID: [0000-0001-9351-6177](https://orcid.org/0000-0001-9351-6177)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор (Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-1667-737X](https://orcid.org/0000-0002-1667-737X)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агранович Н.М., д.м.н.,

профессор (Ставрополь, Россия)

ORCID: [0000-0002-3717-7091](https://orcid.org/0000-0002-3717-7091)

Байриков И.М., член-корр. РАН, д.м.н.,

профессор (Самара, Россия)

ORCID: [0009-0005-1170-8180](https://orcid.org/0009-0005-1170-8180)

Белов Ю.В., акад. РАН, д.м.н.,

профессор (Москва, Россия)

ORCID: [0000-0002-9280-8845](https://orcid.org/0000-0002-9280-8845)

Vico L., доктор медицины,

профессор (Сент-Этьен, Франция)

ORCID: [0000-0002-2110-287X](https://orcid.org/0000-0002-2110-287X)

Винников Д.В., д.м.н.

(Алматы, Республика Казахстан)

ORCID: [0000-0003-0991-6237](https://orcid.org/0000-0003-0991-6237)

Волова Л.Т., д.м.н., профессор

(Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-8510-3118](https://orcid.org/0000-0002-8510-3118)

Galati G., доктор медицины

(Милан, Италия)

ORCID: [0000-0002-8001-1249](https://orcid.org/0000-0002-8001-1249)

Gonda X., доктор медицины

(Будапешт, Венгрия)

ORCID: [0000-0001-9015-4203](https://orcid.org/0000-0001-9015-4203)

De Berardis D., доктор медицины,

профессор (Терамо, Италия)

ORCID: [0000-0003-4415-5058](https://orcid.org/0000-0003-4415-5058)

De Sousa A., доктор медицины,

профессор (Мумбаи, Индия)

ORCID: [0000-0001-8466-5648](https://orcid.org/0000-0001-8466-5648)

Дупляков Д.В., д.м.н., профессор

(Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-6453-2976](https://orcid.org/0000-0002-6453-2976)

Золотовская И.А., д.м.н.,

доцент (Самара, Россия)

ORCID: [0009-0006-8541-9100](https://orcid.org/0009-0006-8541-9100)

Каганов О.И., д.м.н., профессор

(Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-4569-1031](https://orcid.org/0000-0002-4569-1031)

Cumming P., доктор медицины,

профессор (Берн, Швейцария)

ORCID: [0000-0002-0257-9621](https://orcid.org/0000-0002-0257-9621)

Каплан А.Я., д.биол.н., профессор

(Калининград, Россия)

ORCID: [0000-0002-3912-4639](https://orcid.org/0000-0002-3912-4639)

Kirk O., доктор медицины, профессор

(Копенгаген, Дания)

ORCID: [0000-0003-1995-1837](https://orcid.org/0000-0003-1995-1837)

Киселев А.Р., д.м.н., профессор

(Саратов, Россия)

ORCID: [0000-0003-3967-3950](https://orcid.org/0000-0003-3967-3950)

Козлов С.В., д.м.н., профессор

(Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-5480-961X](https://orcid.org/0000-0002-5480-961X)

Котовская Ю.В., д.м.н., профессор
(Москва, Россия)

ORCID: [0000-0002-1628-5093](https://orcid.org/0000-0002-1628-5093)

Куркин В.А., д.фарм.н., профессор

(Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-7513-9352](https://orcid.org/0000-0002-7513-9352)

Лебедев М.А., профессор

(Москва, Россия)

ORCID: [0000-0003-0355-8723](https://orcid.org/0000-0003-0355-8723)

Lichtenberg A., доктор медицины,

профессор (Дюссельдорф, Германия)

ORCID: [0000-0001-8580-6369](https://orcid.org/0000-0001-8580-6369)

Маслякова Г.Н., д.м.н., профессор

(Саратов, Россия)

ORCID: [0000-0001-8834-1536](https://orcid.org/0000-0001-8834-1536)

Момот А.П., д.м.н., профессор

(Барнаул, Россия)

ORCID: [0000-0002-8413-5484](https://orcid.org/0000-0002-8413-5484)

Норкин И.А., д.м.н., профессор

(Саратов, Россия)

ORCID: [0000-0002-6770-3398](https://orcid.org/0000-0002-6770-3398)

Повереннова И.Е., д.м.н., профессор

(Самара, Россия)

ORCID: [0000-0002-2594-461X](https://orcid.org/0000-0002-2594-461X)

Подлекарева Д.Н., доктор медицины

(Копенгаген, Дания)

ORCID: [0000-0003-3187-0597](https://orcid.org/0000-0003-3187-0597)

Поспелова Т.И., д.м.н., профессор

(Новосибирск, Россия)

ORCID: [0000-0002-1261-5470](https://orcid.org/0000-0002-1261-5470)

Рубникович С.П., член-корр.

Национальной академии наук Беларуси,

д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)

ORCID: [0009-0000-7353-2233](https://orcid.org/0009-0000-7353-2233)

Рыбцов С.А., канд.биол.наук

(Краснодарский край, Россия)

ORCID: [0000-0001-7786-1878](https://orcid.org/0000-0001-7786-1878)

Салогуб Г.Н., д.м.н., профессор

(Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: [0000-0001-8951-1680](https://orcid.org/0000-0001-8951-1680)

Сафуанова Г.Ш., д.м.н., профессор

(Уфа, Россия)

ORCID: [0000-0003-2627-0626](https://orcid.org/0000-0003-2627-0626)

Stefanidis A., доктор медицины,

профессор (Пирей, Греция)

ORCID: [0000-0001-5814-1859](https://orcid.org/0000-0001-5814-1859)

Ткачева О.Н., д.м.н., профессор

(Москва, Россия)

ORCID: [0000-0001-5451-2915](https://orcid.org/0000-0001-5451-2915)

Fountoulakis K., доктор медицины,

профессор (Салоники, Греция)

ORCID: [0000-0001-5503-0811](https://orcid.org/0000-0001-5503-0811)

Founder and Publisher

Samara State Medical University

Registered by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology
and Mass Media (Roskomnadzor) 06.06.2016.
Registration number FS 77-65957

ISSN 2500-1388 (Print)

ISSN 2618-754X (Online)

Publication frequency: quarterly.

Indexation

DOAJ
Russian Science Citation Index (eLibrary.ru)
Cyberleninka
Google Scholar
Ulrich's Periodicals Directory
Dimensions
Crossref

Journal archive:

www.innoscience.ru

Archive and current issues
are in open access.

Articles submission:

<https://innoscience.ru/2500-1388/author/submit/1>

Author Guidelines:

<https://innoscience.ru/2500-1388/about/submissions>

Publisher and editorial office address:

89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.
Tel.: + 7 (846) 374 10 04.
E-mail: edition@innoscience.ru

Executive editor:

Alla V. Stefanskaya

(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)

Translator:

Konstantin M. Kalinin

Proofreader:

Inna N. Chainikova

Layout editor:

Tat'yana I. Ovchinnikova

Signed for printing: 15.09.2024

Publication 25.09.2024

Printed by: LLC "Prime"

12 Baikalsky lane,

Samara, Russia, 443079.

Tel.: +7 (846) 922 62 90.

Order: No1003

 This is an open access content distributed
under the Creative Commons Attribution License
which permits unrestricted use, distribution, and
reproduction in any medium, provided the original
work is properly cited. (CC BY 4.0)

© Authors; Samara State Medical University
(Compilation, Design, and Layout)

EDITOR-IN-CHIEF

Aleksandr V. Kolsanov, Professor of the Russian Academy of Sciences,
MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-4144-7090](https://orcid.org/0000-0002-4144-7090)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Gennadii P. Kotelnikov, Academician of the Russian Academy of Sciences,
MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0001-7456-6160](https://orcid.org/0000-0001-7456-6160)

Igor L. Davydkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-4318-4247](https://orcid.org/0000-0002-4318-4247)

SCIENCE EDITOR

Olesya A. Rubanenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0001-9351-6177](https://orcid.org/0000-0001-9351-6177)

RESPONSIBLE SECRETARY

Sergei A. Babanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-1667-737X](https://orcid.org/0000-0002-1667-737X)

EDITORIAL BOARD

Nadezhda V. Agranovich, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Stavropol, Russia)

ORCID: [0000-0002-3717-7091](https://orcid.org/0000-0002-3717-7091)

Ivan M. Bairikov, Corresp. member of the
Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci.
(Med.), Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0009-0005-1170-8180](https://orcid.org/0009-0005-1170-8180)

Yurii V. Belov, Academician of the Russian
Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Moscow, Russia)

ORCID: [0000-0002-9280-8845](https://orcid.org/0000-0002-9280-8845)

Laurence Vico, MD, Professor
(Saint-Étienne, France)

ORCID: [0000-0002-2110-287X](https://orcid.org/0000-0002-2110-287X)

Denis V. Vinnikov, Dr. Sci. (Med.)
(Almaty, Kazakhstan)

ORCID: [0000-0003-0991-6237](https://orcid.org/0000-0003-0991-6237)

Larisa T. Volova, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-8510-3118](https://orcid.org/0000-0002-8510-3118)

Giuseppe Galati, MD (Milan, Italy)

ORCID: [0000-0002-8001-1249](https://orcid.org/0000-0002-8001-1249)

Xenia Gonda, MD, Professor

(Budapest, Hungary)

ORCID: [0000-0001-9015-4203](https://orcid.org/0000-0001-9015-4203)

Domenico De Berardis, MD, Professor
(Teramo, Italy)

ORCID: [0000-0003-4415-5058](https://orcid.org/0000-0003-4415-5058)

Avinash De Sousa, MD, Professor

(Mumbai, India)

ORCID: [0000-0001-8466-5648](https://orcid.org/0000-0001-8466-5648)

Dmitrii V. Duplyakov, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-6453-2976](https://orcid.org/0000-0002-6453-2976)

Irina A. Zolotovskaya, MD, Dr. Sci. (Med.),
Associate Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0009-0006-8541-9100](https://orcid.org/0009-0006-8541-9100)

Oleg I. Kaganov, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-4569-1031](https://orcid.org/0000-0002-4569-1031)

Paul Cumming, MD, Professor
(Bern, Switzerland)

ORCID: [0000-0002-0257-9621](https://orcid.org/0000-0002-0257-9621)

Aleksandr Ya. Kaplan, Dr. Sci. (Bio.),
Professor (Kaliningrad, Russia)

ORCID: [0000-0002-3912-4639](https://orcid.org/0000-0002-3912-4639)

Ole Kirk, MD, Professor

(Copenhagen, Denmark)

ORCID: [0000-0003-1995-1837](https://orcid.org/0000-0003-1995-1837)

Anton R. Kiselev, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Saratov, Russia)

ORCID: [0000-0003-3967-3950](https://orcid.org/0000-0003-3967-3950)

Sergei V. Kozlov, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-5480-961X](https://orcid.org/0000-0002-5480-961X)

Yuliya V. Kotovskaya, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Moscow, Russia)

ORCID: [0000-0002-1628-5093](https://orcid.org/0000-0002-1628-5093)

Vladimir A. Kurkin, Dr. Sci. (Pharm.),
Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-7513-9352](https://orcid.org/0000-0002-7513-9352)

Mikhail A. Lebedev, PhD, Professor
(Moscow, Russia)

ORCID: [0000-0003-0355-8723](https://orcid.org/0000-0003-0355-8723)

Artur Lichtenberg, MD, PhD, Professor
(Dusseldorf, Germany)

ORCID: [0000-0001-8580-6369](https://orcid.org/0000-0001-8580-6369)

Galina N. Maslyakova, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Saratov, Russia)

ORCID: [0000-0001-8834-1536](https://orcid.org/0000-0001-8834-1536)

Andrei P. Momot, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Barnaul, Russia)

ORCID: [0000-0002-8413-5484](https://orcid.org/0000-0002-8413-5484)

Igor A. Norkin, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Saratov, Russia)

ORCID: [0000-0002-6770-3398](https://orcid.org/0000-0002-6770-3398)

Irina E. Poverennova, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Samara, Russia)

ORCID: [0000-0002-2594-461X](https://orcid.org/0000-0002-2594-461X)

Darya N. Podlekareva, MD, PhD,
Professor (Copenhagen, Denmark)

ORCID: [0000-0003-3187-0597](https://orcid.org/0000-0003-3187-0597)

Tatyana I. Pospelova, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Novosibirsk, Russia)

ORCID: [0000-0002-1261-5470](https://orcid.org/0000-0002-1261-5470)

Sergey P. Rubnikovich, Corresp. member
of the National Academy of Sciences of Belarus,
MD, Dr. Sci. (Med.) (Minsk, Belarus)

ORCID: [0009-0000-7353-2233](https://orcid.org/0009-0000-7353-2233)

Stanislav A. Rybtsov, Cand. Sci. (Bio.)
(Krasnodar region, Russia)

ORCID: [0000-0001-7786-1878](https://orcid.org/0000-0001-7786-1878)

Galina N. Salogub, MD, Dr. Sci. (Med.),
Associate Professor (Saint Petersburg, Russia)

ORCID: [0000-0001-8951-1680](https://orcid.org/0000-0001-8951-1680)

Guzyal S. Safuanova, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Ufa, Russia)

ORCID: [0000-0003-2627-0626](https://orcid.org/0000-0003-2627-0626)

Alexandros Stefanidis, MD, Professor
(Piraeus, Greece)

ORCID: [0000-0001-5814-1859](https://orcid.org/0000-0001-5814-1859)

Olga N. Tkacheva, MD, Dr. Sci. (Med.),
Professor (Moscow, Russia)

ORCID: [0000-0001-5451-2915](https://orcid.org/0000-0001-5451-2915)

Konstantinos Fountoulakis, MD,
Professor (Thessaloniki, Greece)

ORCID: [0000-0001-5503-0811](https://orcid.org/0000-0001-5503-0811)

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА	HUMAN ANATOMY
Ю.О. Жариков, А.Н. Гаджихмедова, Я.В. Киселева, Р.В. Масленников, А.М. Алиева, Т.С. Жарикова, В.Н. Николенко Соматотип и микробиом: тенденции и корреляции при циррозе печени В.Н. Морозов Ультраструктура тироцитов, оценка их функционального состояния после длительного воздействия бензоата натрия и моделирования перелома костей и обоснование эффективности мексидола и селенасы Л.О. Шаликова, Д.Н. Лященко, Ю.В. Гулина, В.А. Галиакбарова, А.В. Мережникова, М.М. Жанетова Морфологические методы изучения анатомии и топографии органов и структур таза человека в плодном периоде онтогенеза	164 Yurii O. Zharikov, Aida N. Gadzhiakhmedova, Yana V. Kiseleva, Roman V. Maslennikov, Aliya M. Aliyeva, Tatyana S. Zharikova, Vladimir N. Nikolenko Somatotype and microbiome: trends and correlations in liver cirrhosis Vitalii N. Morozov 169 Ultrastructure of thyrocytes, assessment of their functional state after prolonged exposure to sodium benzoate and simulation of bone fractures and justification for the effectiveness of mexidol and selenase 175 Lyudmila O. Shalikova, Diana N. Liashchenko, Yuliya V. Gulina, Viktoriya A. Galiakbarova, Anna V. Merezhnikova, Madina M. Zhanetova Morphological methods in the study of the anatomy and topography of the human pelvic organs and structures in the fetal period of ontogenesis
ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ	GERONTOLOGY AND GERIATRICS
Н.А. Первышин, С.В. Булгакова, Р.А. Галкин, Е.А. Лебедева, О.Н. Василькова, А.А. Чертищева Применение клинического калькулятора для определения темпа развития хронической болезни почек у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа	182 Nikolai A. Pervyshin, Svetlana V. Bulgakova, Rudolf A. Galkin, Elena A. Lebedeva, Volha N. Vasilkova, Angelina A. Chertischeva The use of a clinical calculator to determine the rate of development of chronic kidney disease in elderly patients with type 2 diabetes mellitus
КАРДИОЛОГИЯ	CARDIOLOGY
О.А. Германова, Ю.В. Щукин, Дж. Галати, Р.Э.Ф. Педретти Брадисистолия при фибрилляции предсердий: клиническое значение и моделирование в эксперименте А.С. Сажина, О.Н. Курочкина, А.В. Баранов, Д.А. Коротков Предикторы риска неблагоприятных событий в отдаленном периоде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью	190 Olga A. Germanova, Yurii V. Shchukin, Giuseppe Galati, Roberto Enrico Franco Pedretti Bradysystole in permanent atrial fibrillation: clinical importance and modeling in experiment 197 Anastasiya S. Sazhina, Olga N. Kurochkina, Aleksandr V. Baranov, Dmitrii A. Korotkov Long-term risk predictors of adverse events in patients with chronic heart failure
ОНКОЛОГИЯ	ONCOLOGY
Г.А. Игнатенко, И.Е. Сedaков, О.В. Колычева, О.И. Каганов, А.Е. Орлов, Н.Н. Бондаренко Лечение кардиотоксичности у пациенток с инвазивным раком молочной железы на этапе неoadъювантной химиотерапии В.В. Подольский, У. Станоевич, Е.А. Подольская Организационные особенности выявления вторичного метастатического первично-множественного колоректального рака в группе пациентов с внекишечной онкологической патологией	203 Grigorii A. Ignatenko, Igor E. Sedakov, Olga V. Kolycheva, Oleg I. Kaganov, Andrei E. Orlov, Nadezhda N. Bondarenko Treatment of cardiotoxicity in patients with invasive breast cancer during neoadjuvant chemotherapy 210 Vladimir V. Podolskii, Uglesha Stanoevich, Elena A. Podolskaya Organizational features of detection of secondary metachronic primary multiple colorectal cancer in a group of patients with extracolorectal malignancies
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ	OTORHINOLARYNGOLOGY
М.В. Комаров, А.А. Федотова, Е.В. Безрукова Значение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в формировании патологии среднего уха	216 Mikhail V. Komarov, Anastasiya A. Fedotova, Evgeniya V. Bezrukova The role of gastroesophageal reflux disease in the middle ear pathology formation
ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ	TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS
Г.П. Котельников, Д.С. Кудашев, Ю.В. Ларцев, С.Д. Зуев-Ратников, Д.А. Долгушкин, В.Г. Асатрян, Н.Д. Щербатов Оперативное лечение хондральных дефектов коленного сустава и новый взгляд на роль и место мозаичной аутохондропластики	222 Gennadii P. Kotelnikov, Dmitrii S. Kudashev, Yurii V. Lartsev, Sergei D. Zuev-Ratnikov, Dmitrii A. Dolgushkin, Vardan G. Asatryan, Nikita D. Shcherbatov Surgical treatment of the knee joint for chondral defects and a new approach to the role and place of mosaic autochondroplasty
ХИРУРГИЯ	SURGERY
А.А. Андреев, А.А. Глухов, А.П. Остроушко, А.Ю. Лаптиева, Д.А. Боков, Н.О. Михайлов, П.А. Коновалов Автоматизированные и роботизированные системы в хирургической практике А.А. Лисицын, В.П. Земляной, М.М. Нахумов, З.Р. Шафигуллина, С.Б. Шустов, И.А. Бехтерева Первичный гиперальдостеронизм с сочетанной секрецией кортизола	231 Aleksandr A. Andreev, Aleksandr A. Glukhov, Anton P. Ostroushko, Anastasiya Yu. Laptieva, Dmitrii A. Bokov, Nikolai O. Mikhailov, Pavel A. Konovalov Automated robotic systems in surgical practice 237 Aleksandr A. Lisitsyn, Vyacheslav P. Zemlyanoi, Mikhail M. Nakhumov, Zulfiya R. Shafigullina, Sergei B. Shustov, Irina A. Bekhtereva Primary hyperaldosteronism with concomitant cortisol secretion

Somatotype and microbiome: trends and correlations in liver cirrhosis

Yurii O. Zharikov¹, Aida N. Gadzhiakhmedova¹, Yana V. Kiseleva², Roman V. Maslennikov¹,
Aliya M. Aliyeva¹, Tatyana S. Zharikova¹, Vladimir N. Nikolenko¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
(Moscow, Russian Federation)

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

Abstract

Aim – to identify a correlation between the somatotype of a patient with liver cirrhosis and changes in the composition of the intestinal microbiota.

Material and methods. The study included 46 patients diagnosed with liver cirrhosis of various etiologies. The somatotype of the patients was determined using a bioimpedance analyzer of body composition (ABC-01 "Medass"). The intestinal microbiota was analyzed once by 16s rRNA sequencing. The processing of the received data was carried out using the program "Statistica".

Results. Among 46 patients diagnosed with liver cirrhosis, the majority (26 patients) had a mesoendomorphic somatotype, 14 patients were representatives of endomesomorphs. The predominance of representatives of the genera *Streptococcus* (p-value = 0.02), *Campylobacter* (p-value = 0.049) and *Holdemanella* (p-value = 0.048) was statistically significant in the group

of endomesomorphs, while bacteria from the genera *Klebsiella* (p-value = 0.01) and *Gammaproteobacteria* (p-value = 0.048) prevailed in the group of mesoendomorphs (p-value = 0.02). Taxa of the intestinal microbiota of *Pyramidobacter* were expressed in patients with the endomorphic somatotype (p-value = 0.016).

Conclusions. Different somatotypes of patients with liver cirrhosis are associated with certain taxa of the intestinal microbiota, which prevail over other families of bacteria.

Keywords: bioimpedance analysis, somatotype, liver cirrhosis, intestinal microbiota.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Zharikov YuO, Gadzhiakhmedova AN, Kiseleva YaV, Maslennikov RV, Aliyeva AM, Zharikova TS, Nikolenko VN. **Somatotype and microbiome: trends and correlations in liver cirrhosis.** *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(3):164-168. DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM630041>

Information about authors

Yurii O. Zharikov – MD, PhD, Associate professor of the Department of Human Anatomy and Histology, Institute of clinical medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>

E-mail: dr_zharikov@mail.ru

Aida N. Gadzhiakhmedova – student of the Institute of clinical medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2557-5647>

E-mail: ai.kidman@mail.ru

Yana V. Kiseleva – resident.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0009-9245>

E-mail: kiselyana17@mail.ru

Roman V. Maslennikov – MD, PhD, Associate professor, Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of clinical medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

E-mail: mmmm00@yandex.ru

Aliya M. Aliyeva – MD, Gastroenterologist, Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of clinical medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7606-2246>

E-mail: aliya1993@mail.ru

Tatyana S. Zharikova – MD, PhD, Associate professor of the Department of Human Anatomy and Histology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6842-1520>

E-mail: dr_zharikova@mail.ru

Vladimir N. Nikolenko – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology of the Institute of clinical medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

E-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Corresponding Author

Yurii O. Zharikov

Address: Sechenov University, b. 10, 11 Mokhovaya st., Moscow, Russia, 125009. Email: dr_zharikov@mail.ru

Abbreviations

LC – liver cirrhosis; BMI – body mass index; ACM – active cell mass; BFM – body fat mass; BL – body length (height); LBM – lean body mass; BM – body mass; EGDS – esophago-gastroduodenoscopy.

Received: 05.04.2024

Received: 16.06.2024

Published: 06.08.2024

Соматотип и микробиом: тенденции и корреляции при циррозе печени

Ю.О. Жариков¹, А.Н. Гаджихмедова¹, Я.В. Киселева², Р.В. Масленников¹,
А.М. Алиева¹, Т.С. Жарикова¹, В.Н. Николенко¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

²ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – выявление корреляционных связей между соматотипом больных циррозом печени (ЦП) и изменениями в составе их кишечной микробиоты.

Материал и методы. В исследование включены 46 пациентов с диагнозом ЦП различной этиологии. Был определен соматотип пациентов при помощи биоимпедансного анализатора состава тела (ABC-01 «Медасс»). Анализ кишечной микробиоты проводился однократно методом секвенирования гена 16S рРНК.

Результаты. Среди 46 пациентов с диагнозом ЦП большинство (26 пациентов) имели мезоэндоморфный соматотип, 14 пациентов являлись представителями эндомезоморфов. В группе эндомезоморфов статистически значимым оказалось преобладание представителей родов *Streptococcus*

(p-value = 0,02), *Campylobacter* (p-value = 0,049) и *Holdemanella* (p-value = 0,048), в то время как в группе мезоэндоморфов преобладали бактерии из родов *Klebsiella* (p-value = 0,01) и *Gammaproteobacteria* (p-value = 0,02). Таксон кишечной микробиоты *Pyramidobacter* были выражены у пациентов с эндоморфным соматотипом (p-value = 0,016).

Выводы. Различные соматотипы пациентов с ЦП ассоциированы с определенными таксонами кишечной микробиоты, которые превалируют над другими семействами бактерий.

Ключевые слова: биоимпедансный анализ, соматотип, цирроз печени, микробиота кишечника.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Жариков Ю.О., Гаджихмедова А.Н., Киселева Я.В., Масленников Р.В., Алиева А.М., Жарикова Т.С., Николенко В.Н. **Соматотип и микробиом: тенденции и корреляции при циррозе печени.** Наука и инновации в медицине. 2024;9(3):164-168.
DOI: <https://doi.org/10.35593/SIM630041>

Сведения об авторах

Жариков Ю.О. – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807> E-mail: dr_zharikov@mail.ru

Гаджихмедова А.Н. – студентка Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2557-5647>

E-mail: ai.kidman@mail.ru

Киселева Я.В. – врач-ординатор. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0009-9245>

E-mail: kiselyana17@mail.ru

Масленников Р.В. – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

E-mail: mmmm00@yandex.ru

Алиева А.М. – врач-гастроэнтеролог кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7606-2246>

E-mail: aliya1993@mail.ru

Жарикова Т.С. – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6842-1520>

E-mail: dr_zharikova@mail.ru

Николенко В.Н. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

E-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Автор для переписки

Жариков Юрий Олегович

Адрес: Сеченовский Университет, ул. Моховая 11, стр. 10, г. Москва, Россия, 125009.

Email: dr_zharikov@mail.ru

Список сокращений

ЦП – цирроз печени; ИМТ – индекс массы тела; АКМ – активная клеточная масса; ЖМТ – жировая масса тела; ДТ – длина тела (рост); БМТ – безжировая масса тела; МТ – масса тела; ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия.

Получено: 05.04.2024

Одобрено: 16.06.2024

Опубликовано: 06.08.2024

■ INTRODUCTION

Cirrhosis is the final stage of chronic liver diseases of any etiology. It has a progressive nature, and is accompanied by changes in all organ systems and tissues of the human body (digestive, nervous, endocrine, coagulation, etc.). Liver cirrhosis (LC) has many life-threatening complications (bleeding from esophageal varices, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, etc.); it can be diagnosed at late stages of the disease [1]. The number of patients diagnosed with cirrhosis is steadily increasing, most frequent being the cases of cirrhosis resulting from steatohepatitis, alcoholic hepatitis, and long-term viral hepatitis coming first in etiology.

The only method of radical treatment of cirrhosis is organ transplantation from a deceased or related donor [2]. However, most patients on the transplant waiting list die from complications of LC, while many patients cannot apply for a transplant due to existing contraindications. That is why measures to prevent complications and prolong the compensated course of the disease come to the forefront of LC treatment.

These measures also include correction of the intestinal microbiota, which undergoes significant changes during the course of LC. Some of the characteristic changes are disturbances in the composition and quantity of intestinal microbiota representatives (intestinal dysbiosis) and small intestine bacterial overgrowth (SIBO) [3, 4].

In recent years, many studies were undertaken to prove the benefits of using probiotics in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, but the benefits of probiotics in cirrhosis remain not fully established [5].

One of the possible reasons for the controversial results of the studies is the lack of individual selection of probiotics for each patient with cirrhosis.

■ AIM

Identify a correlation between the changes of the intestinal microbiota with the somatotype of a patient that might assist implementation of an individual microbiota therapy and improvement of prognosis for patients with liver cirrhosis.

The study included 46 patients with the diagnosis of liver cirrhosis: 18 men and 28 women aged between 43 and 61. To diagnose cirrhosis, general clinical studies were performed (clinical and biochemical blood test, coagulogram), taking of history, physical examination, ultrasound of abdominal organs, esophago-gastroduodenoscopy (EGDS), blood test

for viral hepatitis B, C using ELISA and PCR, clarification of alcohol history using the AUDIT questionnaire, blood testing for autoantibodies for individuals suspected of having autoimmune hepatitis. West-Haven criteria were used to diagnose hepatic encephalopathy.

Somatotyping was performed using the Heath-Carter automatic somatotype assessment protocol with bioimpedancemetry (ABC-01 "Medass" analyzer). Bioadhesive electrodes were fixed on the wrist and ankle joints of patients in a supine position. The following formulas are implemented in the software of the ABC-01 "Medass" bioimpedance analyzer to calculate the somatotype components:

$$EN=0,15 \times BFM/BL; ME=0,15 \times BLM/BL;$$

$$EC=BL/BM^{1/3}; AC=0,15 \times ACM/BL,$$

where EN, ME and EC – bioimpedance assessments of scores of endo-, meso- and ectomorphy, respectively; AC – analog of the mesomorphy assessment score in terms of active cell mass (ACM); BFM – body fat mass, BL – body length (height), BLM – body lean mass, BM – body mass [6].

To determine changes in intestinal microbiota, a single stool sample was collected from patients into a sterile container, which was immediately frozen to -80°C. Extraction of DNA was performed using the AmpliPrime DNA-sorb-AM reagent kit ("NextBio" LLC), and the obtained material was stored at -20°C. Qualitative and quantitative DNA assessment was performed using NanoDrop 1000 reagents (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). The amplification was performed on the amplifier Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler (Applied Biosystems, CA, United States), using primers: TCG TCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGG GNGGCWGCAG (forward) and GTCTCGTGGGCTCGGAGA TGTGTATAAGAGACAG-GACTACHVGGGTATCTAATCC (reverse). Amplification program: 95°C in the first 3 minutes; 30 cycles: 95°C for 30 seconds, 55°C for 30 seconds, 72°C for 30 seconds; 72°C for 5 minutes; 40°C. DNA purification was performed using magnetic particles Agencourt AMPure X (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). The concentration of the obtained sDNA was measured using the Qubit® 2.0 fluorimeter (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA).

The obtained data was processed in the STATISTICA 10 software suite (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). For quantitative indicators, the distribution pattern was determined using the Shapiro-Wilk test, the median, interquartile range, mean value, and standard deviation. In the case of normal distribution of quantitative characteristics, comparative analysis was performed

using Welch's t-test (when comparing two groups) or ANOVA analysis of variance (when comparing more than two groups). For non-normally distributed quantitative traits, the Mann-Whitney U test (when comparing two groups) or the Kruskal-Wallis test (when comparing more than two groups) were used. Values of $p \leq 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

As far as the cirrhosis etiology is concerned, 32.6% were patients with alcoholic cirrhosis, 10.9% with viral hepatitis C, 10.9% with autoimmune hepatitis. According to the Child-Pugh classification of liver disease, 14 patients had class A, 21 had class B, and 11 had class C. At the time of inclusion in the study, 9 patients had grade 2–3 ascites, and 15 had varying degrees of hepatic encephalopathy. Distribution of cirrhosis by etiology and Child-Pugh class and availability of complications is presented in **Table 1**.

Parameter	Value
Age	55 (43–61)
Men/women	18/28
Cirrhosis etiology:	
Alcoholic cirrhosis	15 (32,6%)
Viral hepatitis C	5 (10,9%)
Primary biliary cholangitis	4 (8,7%)
Primary sclerosing cholangitis	2 (4,3%)
Autoimmune hepatitis	5 (10,9%)
Metabolic-associated liver diseases	4 (8,7%)
Wilson's disease	3 (6,5%)
Liver cirrhosis of mixed and cryptogenic genesis	3 (6,5%)
Child-Pugh cirrhosis classes: A/B/C	14/21/11
Cirrhosis complications:	
Ascites (2-3 degrees), n (%)	9 (19,6%)
Hepatic encephalopathy, n (%)	15 (32,5%)
Somatotypes:	
Endomesomorph	14 (30,4%)
Mesoendomorphic	26 (56,5%)
Central	3 (6,5%)
Endomorphic	2 (4,3%)
Ectomorphic	1 (2,2%)

Table 1. General characteristics of the patients included in the study

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Microbiome	Somatotype, Me, IQR		p
	endomesomorph (n = 14)	mesoendomorphic (n = 26)	
<i>Campylobacter</i>	0,002 (0,000-0,019)	0,000 (0,000-0,000)	0,049*
<i>Holdemanella</i>	0,018 (0,000-0,126)	0,000 (0,000-0,013)	0,048*
<i>Streptococcus</i>	0,089 (0,055-0,149)	0,027 (0,002-0,176)	0,020**
<i>Klebsiella</i>	0,000 (0,000-0,000)	0,011 (0,000-0,075)	0,010**
<i>Gammaproteobacteria</i>	2,863 (1,131-5,383)	6,026 (3,669-11,9)	0,020**

Note. The table only provides statistically significant results. The asterisk "*" marks $p < 0.05$; double asterisk "**", $p < 0.025$.

Примечания. В таблице представлены только статистически значимые результаты. Знаком «*» помечены $p < 0,05$; «**» – $p < 0,025$.

Table 2. The relative abundance of gut microbiota taxa in patients with endomesomorph and mesoendomorphic somatotypes

Таблица 2. Относительное содержание кишечных бактерий (%) у пациентов эндомезоморфного и мезоэндоморфного соматотипов

Taxon of intestinal microbiota	Somatotype, Me, IQR			p-value
	Endomesomorph (n = 14)	Mesoendomorphic (n = 26)	Central (n = 3)	
<i>Holdemanella</i>	0,018 (0,00-0,126)	0,000 (0,000-0,013)	0,014 (0,010-0,045)	0,010**
<i>Monoglobus</i>	0,060 (0,012-0,189)	0,032 (0,007-0,123)	0,000 (0,000-0,012)	0,046*
<i>Streptococcus</i>	0,089 (0,055-0,149)	0,027 (0,002-0,176)	0,029 (0,023-0,169)	0,025*
<i>Akkermansia</i>	0,000 (0,000-0,639)	0,021 (0,000-0,867)	0,000 (0,000-0,000)	0,018**
<i>Gamma-proteobacteria</i>	2,863 (1,13-5,138)	6,026 (3,67-11,9)	3,143 (2,691-6,657)	0,025*

Примечания. В таблице представлены только статистически значимые результаты. Знаком «*» помечены $p < 0,05$; «**» – $p < 0,025$.

Таблица 3. Относительное содержание кишечных бактерий различных таксонов у пациентов разных соматотипов

Table 3. The relative abundance of gut bacterial taxa in patients with different somatotypes

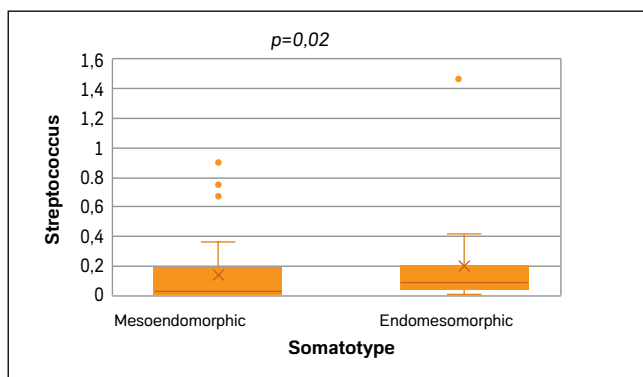


Figure 1. The relative abundance of *Streptococcus* in the gut microbiome of patients with mesoendomorphic and endomesomorphic somatotypes.

Рисунок 1. Относительное содержание *Streptococcus* в микробиоме кишечника пациентов мезоэндоморфного и эндомезоморфного соматотипов.

The majority of patients were endomesomorphs (14/46) and mesoendomorphs (26/46). Three patients had a central somatotype, two had an endomorphic somatotype, and one patient had an ectomorphic somatotype.

Based on the results of sequencing of the intestinal microbiome, statistically significant differences in the prevalence of bacterial genera were revealed among patients with endomesomorph and mesoendomorphic somatotypes. These differences are shown in **Table 2**.

In the patients of the endomesomorph somatotype, the following types of bacteria prevailed: *Campylobacter*, *Holdemanella* and *Streptococcus* (**Fig. 1**).

In the patients of the mesoendomorphic somatotype, the following bacteria prevailed: *Klebsiella* (**Fig. 2**), *Gammaproteobacteria* (**Fig. 3**), *Akkermansia* (**Fig. 4**), *Holdemanella* (**Fig. 5**) and *Monoglobus* (**Table 3**).

In the patients with the endomorphic somatotype (2/46), a statistically significant abundance of *Klebsiella* and *Pyramidobacter* was found (**Table 4**).

DISCUSSION

Intestinal dysbiosis is common in liver cirrhosis and is associated with the development of hepatic encephalopathy, decreased serum albumin and cholinesterase levels, systemic inflammation, and worsening of short-term and long-term prognosis. [7].

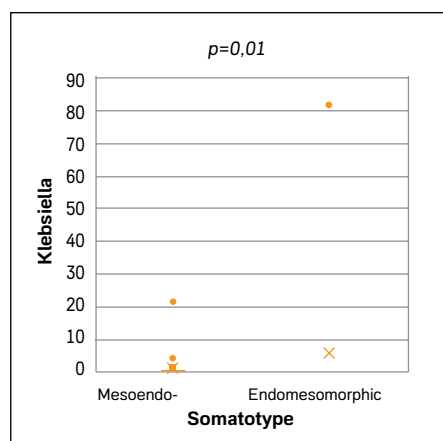


Figure 2. The relative abundance of *Klebsiella* in the intestinal microbiome of patients with mesoendo- and endomesomorphic somatotypes.

Рисунок 2. Относительное содержание *Klebsiella* в микробиоме кишечника пациентов с мезоэндо- и эндомезоморфного соматотипов.

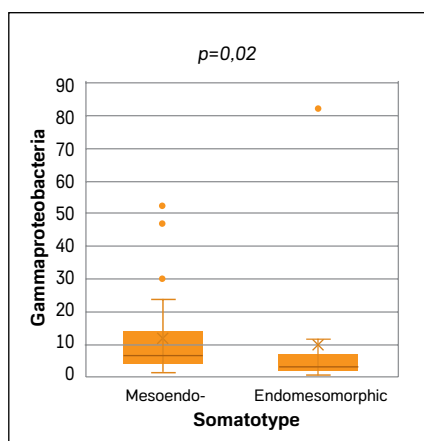


Figure 3. The relative abundance of *Gammaproteobacteria* in the intestinal microbiome of patients with mesoendo- and endomesomorphic somatotypes.

Рисунок 3. Относительное содержание *Gammaproteobacteria* в микробиоме кишечника пациентов мезоэндо- и эндомезоморфного соматотипов.

Normally, the intestine contains mainly bacteria of the *Firmicutes* and *Bacteroidetes* types, which together make up 90% of the microbiota. In addition to them, a large proportion of bacteria are *Proteobacteria* and *Actinobacteria*. In the state of eubiosis, microorganisms interact with each other through secreted metabolites, maintaining each other's numbers, limiting the growth of opportunistic and pathogenic flora. [8–9]. A comprehensive analysis of the fecal microbiota of healthy Japanese adults by K. Oki *et al.* (2016) identified a novel bacterial lineage associated with a phenotype characterized by high defecation frequency and lean body type. Across the entire population of subjects, stool frequency rates were significantly correlated with the abundance of *Christensenellaceae*, *Mogibacteriaceae*, and *Rikenellaceae* in the fecal microbiota ($p < 0.001$). These three lineages of bacteria were also more prevalent ($p < 0.05$ or 0.01) in lean people ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) than in obese people ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$). The results showed that the abundance of *Christensenellaceae*, *Mogibacteriaceae* and *Rikenellaceae*, as well as some other bacterial components that together make up the correlation network, were instrumental in the phenotype characterized with high defecation frequency and lean body type [8].

Cirrhosis causes significant changes in the composition and number of microbiota. It is now known that these changes begin long before the cirrhosis stage and gradually become more marked.

Thus, with cirrhosis, the total content of beneficial bacteria from the *Clostridia* class (*Firmicutes* type) decreases, the percentage of opportunistic *Enterococcaceae*, *Staphylococcaceae* and *Enterobacteriaceae* increases, the permeability of the intestinal barrier is disrupted, and bacterial components (lipopolysaccharides, bacterial DNA, etc.) actively enter the bloodstream, as well as living microorganisms. All this combined leads to local intestinal and systemic inflammation. Submucous intestinal edema, infiltration by immune cells, and disorganization of adhesion

molecules develop. As a manifestation of cirrhosis, the flow of bile acids into the intestines, which are normally a substrate for "useful" bacteria, decreases, further aggravating the dysbiosis. [10, 11].

The association of microbiota changes with the presence of complications in cirrhosis was noted in many studies [12]. In the microbiota of patients with decompensation, the *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, *Enterococcaceae* prevailed, while the number of representatives of *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Clostridiales* decreased [13].

Since numerous studies have identified disturbances in the composition of the intestinal microbiome in patients with cirrhosis, it is an urgent task to find factors that influence these disturbances. This article examines the features of the relationship between somatotype and changes in the intestinal microbiome in patients with cirrhosis. Specifically, patients with a predominance of the endomorphic component of the somatotype were found to have a higher content of bacteria of the genera *Campylobacter*, *Holdemanella* and *Streptococcus* than patients with a predominance of the meso- or ectomorphic components. At the same time, patients with a high mesomorphy score showed a predominance of

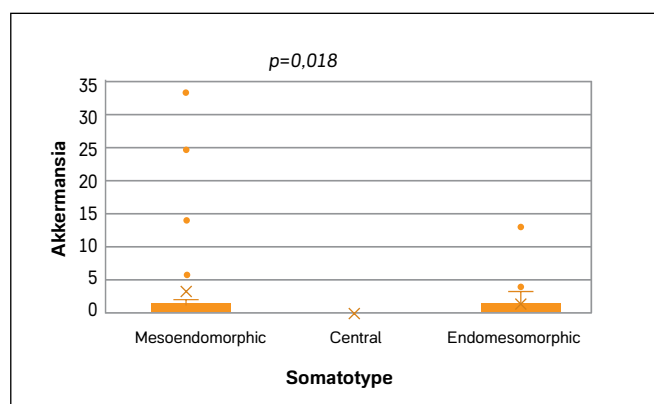


Figure 4. The relative abundance of *Akkermansia* in the gut microbiome of patients of different somatotypes.

Рисунок 4. Относительное содержание *Akkermansia* в микробиоме кишечника пациентов разных соматотипов.

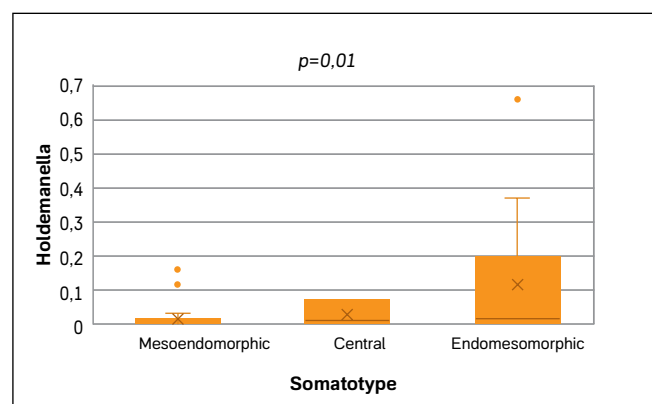


Figure 5. The relative abundance of *Holdemanella* in the gut microbiome of patients of different somatotypes.

Рисунок 5. Относительное содержание *Holdemanella* в микробиоме кишечника пациентов разных соматотипов.

Taxon of intestinal microbiota	Somatotype, Me, IQR					p
	Endomesomorphic (n=14)	Mesoendomorphic (n=26)	Central	эндоморфный (n=2)	эктоморфный (n=1)	
(n=3)	Endomorphic (n=2)	Ectomorphic (n=1)	0,00 (0,00-0,00)	0,11 (0,06-0,17)	0,00 (0,00-0,00)	0,016**
<i>Klebsiella</i>	0,00 (0,00-0,00)	0,01 (0,00-0,08)	0,00 (0,00-0,61)	0,12 (0,06-0,18)	0,02 (0,02-0,02)	0,039*

Note. The table only provides statistically significant results. The asterisk "*" marks $p < 0.05$; double asterisk "**", $p < 0.025$.

Примечания. В таблице представлены только статистически значимые результаты. Знаком «*» помечены $p < 0.05$; «**» – $p < 0.025$.

Table 4. The relative abundance of gut bacterial taxa in patients with different somatotypes

Таблица 4. Относительное содержание кишечных бактерий у пациентов разных соматотипов

bacteria of the genera *Klebsiella*, *Akkermansia*, *Monoglobus* and *Gammaproteobacteria*.

There are no studies on this topic in the scientific literature, which indicates the novelty of our work, but it requires confirmation and supplementation by further large-scale studies.

The results obtained represent the first report on the relationship between gut microbiota and somatotype in liver cirrhosis, as well as the first confirmation that increased Proteobacteria is associated with increased extracellular fluid

in patients with liver cirrhosis. In addition, this study is one of the few studies that have examined the relationship between the gut microbiome and sarcopenia in patients with liver cirrhosis. A limitation of our study is the small sample size, but this did not prevent us from obtaining significant results.

CONCLUSIONS

Differences in the composition of the microbiota were revealed among patients with different somatotypes, which may indicate the influence of the somatotype on the characteristic changes in the microbiota. Large multicenter studies with a large number of patients are needed to confirm the correlation between somatotypes and changes in the intestinal microbiota. Identification of this relationship in large studies may facilitate the use of individually selected therapy with pro- and symbiotics for the treatment of patients with cirrhosis. ■

ADDITIONAL INFORMATION	ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.	Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.
Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.	Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.
Contribution of individual authors. Yu.O. Zharikov – creating the design of the article, writing the text of the article, searching for literature. A.N. Gadzhiahmedova – article editing, statistical processing, literature analysis. Ya.V. Kiseleva – writing the text of the article, searching for literature, technical revision of the text. R.V. Maslennikov – literature analysis. A.M. Alieva, T.S. Zharikova – literature search, article editing. V.N. Nikolenko – article editing. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.	Участие авторов. Ю.О. Жариков – создание дизайна статьи, написание текста статьи, поиск литературы. А.Н. Гаджихмедова – правка статьи, статистическая обработка, анализ литературы. Я.В. Киселева – написание текста статьи, поиск литературы, техническая доработка текста. Р.В. Маслеников – анализ литературы. А.М. Алиева, Т.С. Жарикова – поиск литературы, правка статьи. В.Н. Николенько – редактирование статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Ginès P, Krag A, Abraldes JG, et al. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-1376. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)
- Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(7):593-619. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01788-x>
- Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. 2014;60(5):940-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.019>
- Maslennikov R, Ivashkin V, Efremova I, et al. Gut dysbiosis is associated with poorer long-term prognosis in cirrhosis. *World J Hepatol*. 2021;13(5):557-570. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i5.557>
- Maslennikov R, Efremova I, Ivashkin V, et al. Effect of probiotics on hemodynamic changes and complications associated with cirrhosis: A pilot randomized controlled trial. *World J Hepatol*. 2022;14(8):1667-1677. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i8.1667>
- Kolesnikov VA, Rudnev SG, Nikolaev DV, et al. On a new protocol of the Heath – Carter somatotype assessment using software for body composition bioimpedance analyzer. *Bulletin of Moscow University. Series XXIII. Anthropology*. 2016;4:4-13. [Колесников В.А., Руднев С.Г., Николаев Д.В., и др. О новом протоколе оценки соматотипа по схеме Хит – Картера в программном обеспечении биоимпедансного анализатора состава тела. *Вестник Московского университета. Сер. XXIII. Антропология*. 2016;4:4-13]. URL: [file:///C:/Users/Persona/Downloads/o-novom-protokole-otsenki-somatotipa-po-sHEME-hit-kartera-v-programmnom-obespechenii-bioimpedansnogo-analizatora-sostava-tela%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Persona/Downloads/o-novom-protokole-otsenki-somatotipa-po-sHEME-hit-kartera-v-programmnom-obespechenii-bioimpedansnogo-analizatora-sostava-tela%20(2).pdf)

- Maslennikov R, Ivashkin V, Alieva A, et al. Gut dysbiosis and body composition in cirrhosis. *World J Hepatol*. 2022;14(6):1210-1225. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i6.1210>
- Oki K, Toyama M, Banno T, et al. Comprehensive analysis of the fecal microbiota of healthy Japanese adults reveals a new bacterial lineage associated with a phenotype characterized by a high frequency of bowel movements and a lean body type. *BMC Microbiol*. 2016;16(1):284. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0898-x>
- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *New England journal of medicine*. 2016;375(24):2369-2379. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1600266>
- Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut*. 2016;65(12):2035-2044. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312729>
- Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*. 2014;513(7516):59-64. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature13568>
- Maslennikov R, Alieva A, Poluektova E, et al. Sarcopenia in cirrhosis: Prospects for therapy targeted to gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2023;29(27):4236-4251. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i27.4236>
- Garbuzenko DV. Gut microbiota modulation in acute decompensation of liver cirrhosis: theory and therapeutic potential. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2022;11(4):65-76. [Гарбузенко Д.В. Теоретические основы и терапевтический потенциал модуляции микробиоты кишечника при острой декомпенсации цирроза печени. *Доказательная гастроэнтерология*. 2022;11(4):65-76]. DOI: <https://doi.org/10.17116/dokgastro20221104165>

Оригинальное исследование | Original study article
<https://doi.org/10.35693/SIM625406>

 This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Ультраструктура тироцитов, оценка их функционального состояния после длительного воздействия бензоата натрия и моделирования перелома костей и обоснование эффективности мексидола и селеназы

В.Н. Морозов

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Министерства высшего образования и науки РФ (Белгород, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – изучить влияние 60-дневного воздействия бензоата натрия и нанесения дефекта в большеберцовых костях на ультраструктуру и функциональное состояние тироцитов и обосновать эффективность мексидола и селеназы.

Материал и методы. 84 белые крысы были распределены на семь групп. Животные 1–2 групп подвергались 60-дневному воздействию бензоата натрия в дозах 500 и 1000 мг/кг, после чего наносился дефект в большеберцовых костях, а крысам 3–6 групп дополнительно вводили мексидол (50 мг/кг) или селеназу (40 мкг/кг). В 7 (контрольной) группе вместо бензоата натрия вводился физиологический раствор. Оценка функционального состояния тироцитов осуществлялась на электронограммах по методике, разработанной автором с использованием программы для ЭВМ.

Результаты. В 1 и 2 группах на электронограммах тироцитов на третьи сутки наблюдения выявлено преобладание неактивного хроматина в ядре, расширенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети с фибриллярными структурами внутри, немногочисленные секреторные гранулы и короткие микроворсинки на апикальной части клеток, наличие митохон-

дрий с разрушенным матриксом. В 1 группе функциональное состояние тироцитов соответствует гипопункции на третьи сутки (15,80±0,20 балла) и нормопункции на 24-е сутки (30,00±0,21), а во 2 группе – гипопункции в оба срока (13,80±0,20 и 15,00±0,21). В 3–5 группах выраженность электронно-микроскопических изменений тироцитов уменьшается и функциональное состояние на 24-е сутки соответствует нормопункции, кроме 6 группы (гипопункция (19,30±0,21 балла)).

Выводы. Шестидневное введение бензоата натрия и нанесение дефекта в большеберцовых костях ультрамикроскопически проявляется гипопункцией тироцитов на третьи сутки, а к 24-м суткам функциональное состояние клеток сменяется нормопункцией только в группе с введением бензоата натрия в дозе 500 мг/кг. Использование мексидола или селеназы позволяет уменьшить выраженность ультрамикроскопических изменений тироцитов и быстрее восстановить их функциональное состояние.

Ключевые слова: щитовидная железа, тироцит, ультраструктура, функциональное состояние, бензоат натрия, мексидол, селеназа.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Морозов В.Н. Ультраструктура тироцитов, оценка их функционального состояния после длительного воздействия бензоата натрия и моделирования перелома костей и обоснование эффективности мексидола и селеназы. Наука и инновации в медицине. 2024;9(3):169–174. <https://doi.org/10.35693/SIM625406>

Сведения об авторе

Морозов В.Н. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека. <http://orcid.org/0000-0002-1169-4285> E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Автор для переписки

Морозов Виталий Николаевич

Адрес: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, кафедра анатомии и гистологии человека, ул. Губкина, 50, г. Белгород, Россия, 308036.
E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Получено: 29.12.2023

Одобрено: 10.06.2024

Опубликовано: 06.08.2024

Ultrastructure of thyrocytes, assessment of their functional state after prolonged exposure to sodium benzoate and simulation of bone fractures and justification for the effectiveness of mexidol and selenase

Vitalii N. Morozov

Belgorod State National Research University (Belgorod, Russian Federation)

Abstract

Aim – to study the effect of a 60-day exposure to sodium benzoate and a defect in the tibiae on the ultrastructure and functional state of rat's thyroid gland thyrocytes and substantiate the effectiveness of mexidol and selenase.

Material and methods. Eighty-four white rats were divided into seven groups. Animals of Group 1 and Group 2 were exposed to sodium benzoate at doses of 500 and 1000 mg/kg for 60 days, after which a through defect was applied in the tibiae. The rats of Groups 3–6 were additionally administered mexidol (50 mg/kg) or selenase (40 mcg/kg). In Group 7, saline solution was administered instead of sodium benzoate. The assessment of the functional

state of thyrocytes was carried out on electronograms using a method developed by the author using a computer program.

Results. In Group 1 and Group 2, the analysis of electronograms of thyrocytes revealed the predominance of inactive chromatin in the nucleus, expanded cisterns of the rough endoplasmic reticulum with fibrillar structures inside, a few secretory granules and short microvilli in the apical part of the cells, the presence of mitochondria with a destroyed matrix on 3rd day of observation. In Group 1, the functional state of thyrocytes corresponds to hypofunction on the 3rd day (15,80±0,20 points) and normal function on the 24th day (30,00±0,21),

and in Group 2 – hypofunction in both periods ($13,80 \pm 0,20$ and $15,00 \pm 0,21$). In Groups 3-5, the severity of electron microscopic changes in thyrocytes decreases and the functional state on 24th day corresponds to normal function, except for Group 6 (hypofunction ($19,30 \pm 0,21$ points)).

Conclusion. Sixty-day administration of sodium benzoate and the creation of a defect in the tibiae are ultramicroscopically manifested by hypofunction of thyrocytes on the 3rd day, and by 24th day the functional state of the thyrocytes

is replaced by normal function only in the group with the introduction of sodium benzoate at a dose of 500 mg/kg. The use of mexidol or selenase can reduce the severity of ultramicroscopic changes in thyrocytes and quickly restore their functional state.

Keywords: thyroid gland, thyrocytes, ultrastructure, functional state, sodium benzoate, mexidol, selenase.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Morozov VN. Ultrastructure of thyrocytes, assessment of their functional state after prolonged exposure to sodium benzoate and simulation of bone fractures and justification for the effectiveness of mexidol and selenase. *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(3):169-174. <https://doi.org/10.35693/SIM625406>

Information about author

Vitalii N. Morozov – PhD, Associate professor, Department of Human Anatomy and Histology. <http://orcid.org/0000-0002-1169-4285> E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Corresponding Author

Vitalii N. Morozov

Address: Belgorod State National Research University, Department of Human Anatomy and Histology, 50 Gubkina st., Belgorod, Russia, 308036.

E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Received: 29.12.2023

Received: 10.06.2024

Published: 06.08.2024

■ ВВЕДЕНИЕ

Щитовидная железа является одной из периферических желез внутренней секреции, которая регулирует метаболизм белков, жиров и углеводов, а также кальциево-фосфорный гомеостаз. Ее фолликулярные клетки отличаются высокой чувствительностью к различным экзогенным и эндогенным воздействиям [1]. В частности, при тяжелой травме имеет место уменьшение уровня гормонов – тироксина и трийодтиронина, что носит адаптационно-компенсаторный характер и направлено на сохранение оптимального уровня анаболизма и сокращения энергозатрат организма [2].

В более ранней работе было установлено, что фолликулярные клетки щитовидной железы являются чувствительными к длительному воздействию бензоата натрия [3], что на основании выявленных электронно-микроскопических изменений указывало на их гипофункцию. Бензоат натрия является широко распространенной и применяемой пищевой добавкой из группы консервантов, которая уменьшает активность бактерий и грибов и способствует повышению сроков хранения продуктов питания, средств личной гигиены и лекарств [4]. Если данные об изолированном влиянии бензоата натрия на строение, секреторный потенциал щитовидной железы в литературе имеются, то ее морфологические особенности в период после длительного введения бензоата натрия и смоделированного травматического воздействия на кости отсутствуют. Соответственно не освещены способы коррекции данных воздействий, в том числе и фармакологические.

Учитывая, что одним из механизмов неблагоприятного действия бензоата натрия и травмы как внешнего фактора являются инициирование оксидативного стресса, прооксидантное действие, активация свободнорадикального окисления, перспективным представляется использование препаратов с антиоксидантными, мембранопротекторными и антигипоксантами свойствами – мексидола и селеназы [5, 6].

■ ЦЕЛЬ

При помощи электронной микроскопии изучить влияние 60-дневного воздействия бензоата натрия в различных дозах и последующего нанесения травмы в большеберцовых костях на фолликулярные клетки щитовидной железы крыс и обосновать эффективность мексидола и селеназы в качестве корректоров.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Общее количество лабораторных животных, вовлеченных в эксперимент, составило 84 особи белых лабораторных крыс. Для устранения фактора влияния циклических гормональных изменений на результаты использовали крыс-самцов. В момент введения в исследование крысы имели массу 200–210 г и находились в половозрелом возрасте репродуктивного периода онтогенеза. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде в чистых, хорошо проветриваемых пластиковых клетках по 6 особей в каждой. Моделирование длительного воздействия бензоата натрия осуществлялось путем 60-суточного внутрижелудочного введения раствора данной пищевой добавки в дозах 500 и 1000 мг/кг массы тела, а травматического воздействия (перелома) – оперативным вмешательством, заключающимся в перфорировании проксимальной трети тела большеберцовых костей стоматологическим бором диаметром 2,2 мм (группы 1БНД и 2БНД) [7]. Контрольной группой к вышеуказанным явилась группа КД, в которой крысы получили 0,9% изотонический раствор хлорида натрия в аналогичные сроки и объеме с последующим нанесением травматического воздействия. После оперативного вмешательства животное сохраняло опору на оперированные задние конечности, поскольку нарушение непрерывности строения большеберцовых костей не наступало. Для установления фармакологической эффективности мексидола (международное непатентованное название – этилметилгидроксипиридина сукцинат) и селеназы (натрия селенит) дополнительно вводились 4 экспериментальные группы (группы 1БНД+М, 2БНД+М, 1БНД+С, 2БНД+С). Мексидол использовался от производителя ООО Медицинский центр «Эллара», РФ), вводился внутримышечно из расчета 50 мг/кг, а селеназа – Биосин Арцнаймиттель ГмБГ, Германия в дозе 40 мкг/кг/сутки. При расчетах вводимых доз пищевых добавок и лекарственных препаратов использовали формулу Рыболовлевых с учетом видовой выносливости для крыс [8]. Забор щитовидных желез осуществляли на 3 и 24 сутки после нанесения дефекта в большеберцовых костях, крыс умерщвляли методом декапитации. Доли щитовидной железы сепарировали на мелкие кусочки, помещали в микропробирки с 2,5% раствором глютарового альдегида, с последующим их переносом в 1% раствор тетроксид осмия на фосфатном буфере для фиксации. Следующий этап обработки заключался в дегидратации

кусочков сначала в этаноле постепенно увеличивающейся концентрации, а затем в абсолютном ацетоне. Далее образцы заливали в смесь эпон и аралдита и полимеризовали в термостате 36 часов при 60°C. Полутонкие срезы с блоков получали с использованием ультрамикротомы УМТП-4 Сумского ПО «Электрон». По методу E. Reynolds срезы контрастировались в растворах уранилацетата и цитрата свинца, а далее анализировались и фотографировались с помощью электронного микроскопа EM-125. На электронограммах оценивали форму клеток, ядра, распределение хроматина в нем, форму, степень развития цистерн гранулярной эндоплазматической сети, их содержимое, форму и электронную плотность содержимого митохондрий и лизосом, а также развитие микроворсинок на апикальной поверхности клеток. Для количественной оценки изменений структурных компонентов тироцитов и определения их функционального состояния использовали способ, разработанный и запатентованный автором работы¹, а технические расчеты производили в созданной для этих целей программе для ЭВМ². Структурным компонентам тироцитов – ядру, кариолемме, перинуклеарному пространству, ядрышку, хроматину, гранулярной эндоплазматической сети, митохондриям и плазмолемме – присваивались числовые значения, сумма которых определяла их функциональное состояние на электронограммах (норма – 30–37, гипофункция – 9–20, гиперфункция – 21–31, митоз – 7–8 баллов).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фолликулярные клетки щитовидной железы в группе 1БНД на третьи сутки исследования были в основном кубической формы. В фолликуле могли также определяться клетки как призматической, так и плоской формы. Ядро тироцитов, учитывая полиморфность клеточного состава, было круглым или овальным. Неактивный хроматин располагался не только на периферии ядра, но и в его центральных участках. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети были расширены. Часть из них содержала фибриллярные структуры, расположенные рыхло. Митохондрии были разной электронной плотности, а некоторые из них содержали участки разрушенного матрикса. Лизосомы средних размеров, они располагались одиночно или группами с электронно-плотным гетерогенным содержимым, единичные секреторные гранулы определялись редко. Участок клетки, обращенный в сторону коллоида, содержал короткие микроворсинки. Во второй половине эксперимента в поле зрения фолликулов с тироцитами разной формы встречалось меньше. Гетерохроматин располагался в виде тонкого ободка на периферии ядра, с единичными глыбками в кариоплазме. Лизосомы разного размера имели относительно гомогенное содержимое. При определении функционального состояния данных клеток на электронограммах установлено, что на третьи сутки наблюдения оно соответствовало

гипофункции ($15,80 \pm 0,20$ балла), однако к 24 суткам сменялось на нормофункцию ($30,00 \pm 0,21$ балла).

У крыс в группе 2БНД в начале исследования определялась динамика изменений, сходная с вышеописанной, но при этом выявлялись некоторые особенности. В цитоплазме визуализировались растянутые канальцы гранулярной эндоплазматической сети. Некоторых из них имели форму «озера». В клетках встречались сферической формы митохондрии с полностью разрушенным содержимым. В поле зрения определялись клетки с признаками апоптоза. На 24-е сутки выявленные изменения были в основном сходными с ранними сроками наблюдения. В одной клетке могли встречаться митохондрии с типичным строением, с электронно-плотным содержимым, а также со светлыми участками матрикса. Выявлялись одиночные лизосомы средних и крупных размеров. При определении функционального состояния тироцитов выявлено, что оно остается сниженным как на третьи, так и на 24-е сутки наблюдения, составляя $13,80 \pm 0,20$ и $15,00 \pm 0,21$ балла соответственно.

В группе 1БНД+М на третьи сутки тироциты так же, как и в группе 1БНД, были в основном кубической формы. Ядро имело слегка волнообразные контуры. Часть кариолеммы местами имела пальцеобразные выпячивания. Эухроматин располагался в центральных участках ядра. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети имели неравномерные умеренно расширенные пространства, которые участками приобретали сферическую форму. В клетке визуализировались секреторные гранулы и немногочисленные митохондрии. Апикальный конец фолликулярных клеток содержал неизмененные низкие микроворсинки. Среди типичных митохондрий встречались крупных размеров с размытым содержимым. Лизосомы располагались поодиночке, реже группами. На 24-е сутки наблюдения клетки имели как кубическую, так и призматическую форму, а в единичных случаях плоскую. Неактивный хроматин тонким ободком локализовался под извилистой кариолеммой. Просветы цистерн гранулярной эндоплазматической сети были неравномерно расширены. Микроворсинки имели средние размеры. Лизосомы разной величины поодиночке или группами располагались в цитоплазме. Как и в группе 1БНД, на третьи сутки наблюдения функциональное состояние тироцитов соответствовало гипофункции ($17,50 \pm 0,22$ балла) и на 24-е сутки восстанавливалось до нормофункции ($33,80 \pm 0,20$ балла).

В группе 2БНД+М прослеживались однонаправленные изменения с аналогичными в группе 1БНД+М. Из особенностей стоит отметить, что активный хроматин занимал преимущественно центральные отделы кариоплазмы, была выявлена клетка с расположением неактивного хроматина в виде «дорожки», встречались лизосомы разного размера с электронно-плотным гетерогенным содержимым, короткие микроворсинки. В поздние сроки эухроматин преобладал в центре ядра с неровными контурами. Определялись

¹Способ оценки функционального состояния тироцитов щитовидной железы: патент 2808900 Российская Федерация: МПК G01N 33/483 (2006.01) / В.Н. Морозов, В.И. Лузин, Е.Н. Морозова; патентообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». №2023111728; заявлено 05.05.2023; опубликовано 05.12.2023. Бюл. №34. URL: <https://rcis.bsu.edu.ru/upload/iblock/537/2808900.PDF>

²Определение функционального состояния тироцитов на электронограммах: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023682025 Российская Федерация / В.Н. Морозов; патентообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». №2023681092; заявлено 13.10.2023; зарегистрировано 20.10.2023 в Реестре программ для ЭВМ ФИПС. URL: <https://rcis.bsu.edu.ru/rcis/databases/detail.php?ID=798051>

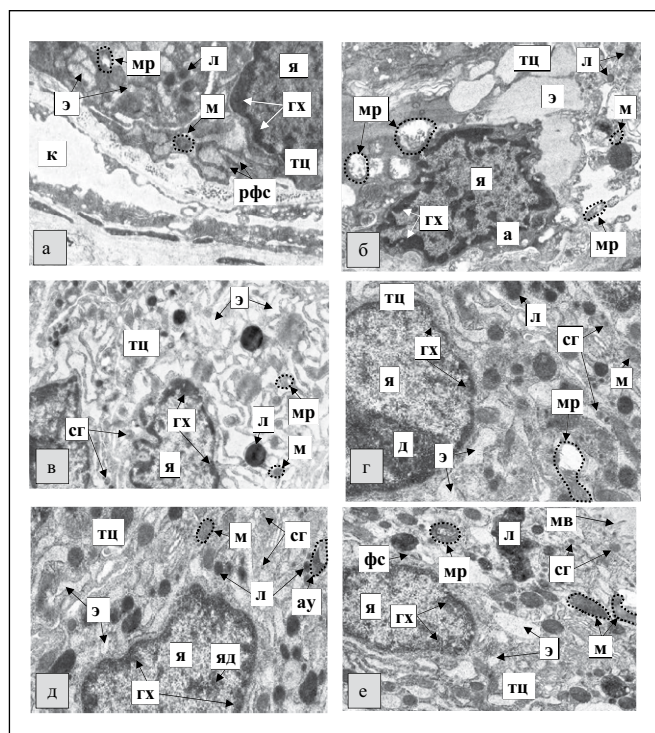


Рисунок 1. Электронно-микроскопические особенности тироцитов щитовидной железы половозрелых крыс на третьи сутки эксперимента (а – группа 1БНД, б – группа 2БНД, в – группа 1БНД+М, г – группа 2БНД+М, д – группа 1БНД+С, е – группа 2БНД+С): тц – тироцит, я – ядро, гх – гетерохроматин, д – гетерохроматин в виде дорожки, яд – ядрышко, э – гранулярная эндоплазматическая сеть, м – митохондрии, мр – митохондрии с разрушенным участком, л – лизосомы, ау – аутофагосома, сг – секреторные гранулы, мв – микроворсинка, к – капилляр, рфс – рыхло расположенные фибриллярные структуры в полости цистерны гранулярной эндоплазматической сети, фс – концентрически скрученные фибриллярные структуры в полости цистерны гранулярной эндоплазматической сети, а – клетка с признаками апоптоза. Ув. ×8000.

Figure 1. Electron microscopic features of mature rat's thyroid gland thyrocytes on the day 3 of the experiment (a – group 1SBD, b – group 2SBD, c – group 1SBD+M, d – group 2SBD+M, e – group 1SBD+S, f – group 2SBD+S): тц – thyrocyte, я – nucleus, гх – heterochromatin, д – heterochromatin in the form of a lane, яд – nucleolus, э – rough endoplasmic reticulum, м – mitochondria, мр – mitochondria with a destroyed area, л – lysosomes, ау – autophagosome, сг – secretory granules, мв – microvilli, к – capillary, рфс – loosely located fibrillar structures in the cavity of the cistern of the rough endoplasmic reticulum, фс – concentrically twisted fibrillar structures in the cavity of the cistern of the rough endoplasmic reticulum, а – cell with signs of apoptosis. Magnification ×8000.

круглые, реже овальные, мелкие митохондрии. Оценка функционального состояния тироцитов на электронограммах щитовидной железы крыс группы 2БНД+М показала, что на третьи сутки оно было пониженным, как и в группе 2БНД ($15,00 \pm 0,15$ балла), однако на 24-е сутки восстанавливалось до нормальной функции, в отличие от группы 2БНД ($31,10 \pm 0,28$ балла).

Анализ структурных особенностей тироцитов на электронограммах в группе 1БНД+С выявил положительную динамику, как и в группе 1БНД+М. С учетом общего характера изменений необходимо также отметить выявленные особенности: контуры ядра были волнистые, определялось ядрышко, лизосомы имели разный размер, встречались единичные секреторные гранулы, аутофагосомы и митохондрии с нарушением целостности мембраны (в ранние сроки наблюдения), а также преимущественно овальной формы типичные

митохондрии (в поздние сроки наблюдения) (**рисунок 1**). Гипофункция тироцитов была установлена при оценке их функционального состояния на третьи сутки наблюдения ($16,90 \pm 0,18$ балла) и нормофункция – на 24-е сутки ($32,60 \pm 0,16$ балла).

Ультраструктурные изменения в группе 2БНД+С сопоставимы с группой 1БНД+С, но имелись некоторые отличия. Так, в начале наблюдения эухроматин располагался в центральных участках ядра между гетерохроматином. Встречались лизосомы крупных размеров с электронно-плотным гетерогенным содержимым. В полости цистерн гранулярной эндоплазматической сети выявлялись концентрически скрученные фибриллярные структуры. Встречались митохондрии типичного строения, овальные или круглые в сечении, с плотным или частично разрушенным содержимым. К 24-м суткам часть контуров ядра имела вид ямкообразных углублений. Лизосомы на периферии цитоплазмы могли располагаться группами, а в ее центре – поодиночке (**рисунок 2**). Оценка функционального состояния тироцитов на электронограммах показала, что на третьи и 24-е сутки оно соответствовало гипофункции ($13,60 \pm 0,16$ и $19,30 \pm 0,21$ балла).

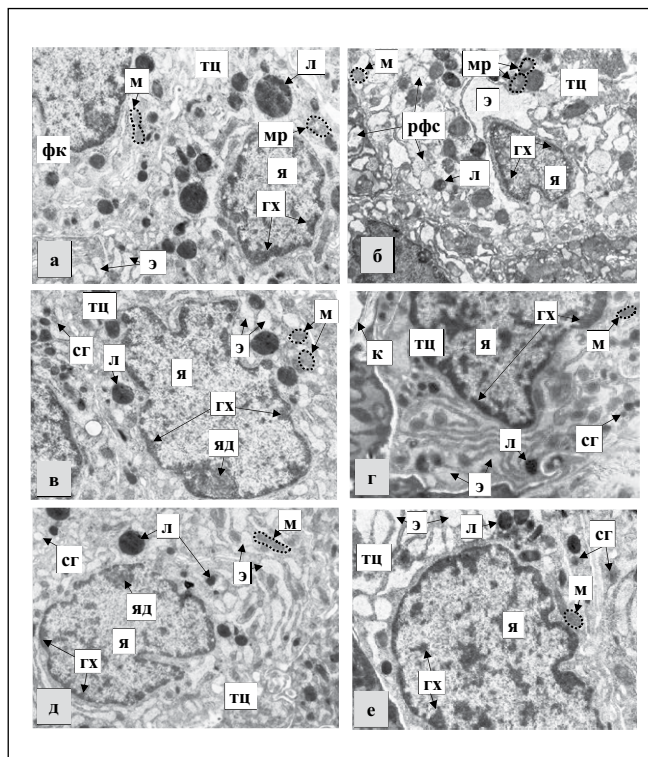


Рисунок 2. Электронно-микроскопические особенности тироцитов щитовидной железы половозрелых крыс на 24-е сутки эксперимента (а – группа 1БНД, б – группа 2БНД, в – группа 1БНД+М, г – группа 2БНД+М, д – группа 1БНД+С, е – группа 2БНД+С): тц – тироцит, я – ядро, гх – гетерохроматин, яд – ядрышко, э – гранулярная эндоплазматическая сеть, м – митохондрии, мр – митохондрии с разрушенным участком, л – лизосомы, сг – секреторные гранулы, к – капилляр, рфс – рыхло расположенные фибриллярные структуры в полости цистерны гранулярной эндоплазматической сети. Ув. ×8000.

Figure 2. Electron microscopic features of mature rat's thyroid gland thyrocytes on the day 24 of the experiment (a – group 1SBD, b – group 2SBD, c – group 1SBD+M, d – group 2SBD+M, e – group 1SBD+S, f – group 2SBD+S): тц – thyrocyte, я – nucleus, гх – heterochromatin, яд – nucleolus, э – rough endoplasmic reticulum, м – mitochondria, мр – mitochondria with a destroyed area, л – lysosomes, сг – secretory granules, к – capillary, рфс – loosely located fibrillar structures in the cavity of the cistern of the rough endoplasmic reticulum. Magnification ×8000.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно работам исследователей, бензоат натрия вызывает дисбаланс оксидантно-антиоксидантной системы через активацию перекисного окисления липидов, увеличение свободных форм кислорода и ингибирование антиоксидантных ферментов. При этом он способен активизировать процессы апоптоза и увеличивать уровень воспалительных цитокинов – $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 (последнее по принципу «замкнутого круга» усиливают оксидативный стресс) [9]. Также консервант способен повреждать ДНК [10], цитолемму и внутреннюю мембрану митохондрий, снижать уровень гемоглобина и значение индекса митотического деления [11]. Имеются данные о том, что бензоат натрия снижает уровень T_3 , T_4 и тиреотропного гормона [12], а также повышает уровень Na^+ [10]. Длительное употребление бензоата натрия, согласно уже опубликованным данным автора статьи, на ультраструктурном уровне подтверждает зависимое от дозы снижение функции фолликулярных клеток [3]. Далее в ходе эксперимента после двухмесячного использования консерванта наносился дефект в большеберцовых костях. По данным литературы, такое воздействие практически не оказывает влияния на уровень тиреотропного гормона, при этом также уменьшается уровень T_3 и T_4 [13]. На фоне гипофункции тироцитов, вызванной бензоатом натрия и травмой, включается механизм «обратной петли» (так как бензоат натрия уже не поступает в организм) и уровень тиреотропного гормона может восстанавливаться или возрастать [14], вызывая гипертрофию тироцитов [15]. В литературе данный факт объясняется несколькими механизмами. Во-первых, считается, что при повреждении плазмолеммы и митохондрий может нарушаться работа Na^+/K^+ насоса [16, 17]. Во-вторых, изменения в генетическом материале способствуют синтезу нетипичных тиреоглобулинов, упаковка которых происходит неправильно, с последующим их захватом и накоплением в эндоплазматической сети, что приводит к развитию ее стресса и гипофункции фолликулярных клеток. Этот процесс является обратимым и зависит от природы патологического фактора, его дозы и длительности влияния [14]. Вышеперечисленное позволяет объяснить, что кубическая (реже призматическая) форма клеток обусловлена наличием растянутых канальцев гранулярной эндоплазматической сети в тироцитах (в ее полостях в единичных случаях определяются концентрически скрученные фибриллярные структуры), то есть так называемым ее стрессом, что вместе с низкими микроворсинками, частью митохондрий с разрушенным матриксом, единичными секреторными гранулами и обилием гетерохроматина в ядре морфологически подтверждают гипофункцию клеток в ранние сроки наблюдения. Учитывая динамику положительных изменений, проявляющуюся в большей или меньшей степени на 24-е сутки, по сравнению с контролем (группа КД), можно утверждать, что изменения, вызванные бензоатом натрия, являются обратимыми. Также следует отметить, что ультраструктурные изменения не достигают данных группы сравнения даже в группе 1БНД.

Учитывая механизм действия и нарушения, индуцированные бензоатом натрия, для их сглаживания перед нанесением травмы кости были использованы два корректора – мексидол и селеназа.

При отщеплении протона от 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (первый компонент препарата мексидола) он связывается с перокси- и алкокси-радикалами, нейтрализуя их (антиоксидантная активность). Остаток янтарной кислоты (второй компонент препарата мексидола) способен поддерживать работу сукцинатоксидазного звена цикла Кребса в условиях дефицита кислорода. Препарат также способен повышать активность селен-зависимой глутатионпероксидазы [18].

Селен входит в состав глутатионпероксидазы, йодтиронин-дейодиназы 1, 2 и 3 типов, а также тиоредоксинредуктазы. Глутатионпероксидаза препятствует накоплению свободных радикалов (фермент антиоксидантной защиты); йодтиронин-дейодиназы 1 и 2 типа может синтезироваться в щитовидной железе и инициирует превращение тироксина в трийодтиронин; йодтиронин-дейодиназы 3 типа синтезируется только глиальными клетками, кожей и плацентой и инактивирует T_3 и T_4 ; тиоредоксинредуктаза восстанавливает тиоредоксин с участием $\text{НАДФ}+\text{H}^+$, который является донором атомов водорода для восстановительных процессов (в частности для стабилизации внеклеточных белков, содержащих дисульфидные связи, а также восстанавливает ряд биологически активных соединений, в том числе и глутатионпероксидазу) [19, 20]. Данный химический элемент способен контролировать работу генов (CASP-3 и CASP-9), отвечающих за митохондриальный путь самозапрограммированной клеточной гибели [21].

Вышеуказанные механизмы дают возможность объяснить зависимые от дозы менее выраженные изменения в группах с использованием мексидола и селеназы, обусловленные приемом консерванта и сквозным дефектом кости (причем на третьи и 24-е сутки только в группах 1БНД+М и 1БНД+С ультраструктурные признаки приближаются к аналогичным в группе контроля). Оба препарата вызывают однонаправленные электронномикроскопические изменения, позволяющие в разной мере снижать выраженность морфологических проявлений гипофункции тироцитов на протяжении репаративного остеогенеза.

■ ВЫВОДЫ

1. Шестидесятисуточное введение бензоата натрия и нанесение дефекта в большеберцовых костях ультрамикроскопически проявляется в виде гипофункции тироцитов щитовидной железы крыс на 3 сутки эксперимента. В группе, в которой крысы получали бензоат натрия в дозе 500 мг/кг массы тела до момента моделирования перелома кости, гипофункция тироцитов сменялась нормофункцией на 24 сутки, в то время как при введении данного консерванта в дозе 1000 мг/кг восстановление функционального состояния не наступало.

2. Использование корректоров – мексидола и селеназы – электронно-микроскопически проявляется снижением функции тироцитов на 3 сутки наблюдения, однако к 24 суткам функциональное состояние восстанавливается до нормофункции, особенно в группах, в которых бензоат натрия вводили в дозе 500 мг/кг, что связано со способностью препаратов воздействовать на звенья механизмов действия, как бензоата натрия, так и травмы. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the author's initiative without external funding.
Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Соответствие принципам этики. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», протокол №2 от 25.03.2022 г.	Compliance with ethical principles. The research protocol is approved on the session of the Commission for Bioethics of Luhansk State Medical University, Protocol No. 2 dated 25.03.2022.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sarne D. *Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function*. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2016.
2. Economidou F, Douka E, Tzanela M, et al. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens)*. 2011;10(2):117-24. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1301>
3. Morozov VN, Morozova EN, Tverskoi AV, et al. Ultramicroscopic features of thyrocytes structure of rat's thyroid gland after 60-days sodium benzoate administration. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(1):162-66. (In Russ.). [Морозов В.Н., Морозова Е.Н., Тверской А.В., и др. Ультрамикроскопические особенности строения тироцитов щитовидной железы крыс после 60-дневной интоксикации бензоатом натрия. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(1):162-66]. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-1-162-166>
4. Kaur A, Gill PPS, Jawandha SK. Effect of sodium benzoate application on quality and enzymatic changes of pear fruits during low temperature. *J Food Sci Technol*. 2019;56(7):3391-98. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-03823-5>
5. Hoa NT, Van Bay M, Mechler A, et al. Theoretical insights into the antiradical activity and copper-catalysed oxidative damage of mexidol in the physiological environment. *R Soc Open Sci*. 2022;9(1):211239. <https://doi.org/10.1098/rsos.211239>
6. Pfister C, Dawczynski H, Schingale FJ. Sodium selenite and cancer related lymphedema: Biological and pharmacological effects. *J Trace Elem Med Biol*. 2016;37:111-16. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.05.005>
7. Luzin VI, Ivchenko DV, Pankrat'ev AA. Method for modeling a bone defect in laboratory animals. *Ukrainian morphological almanac*. 2005;8(2):162. (In Russ.). [Лужин В.И., Ивченко Д.В., Панкратьев А.А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. *Український медичний альманах*. 2005;8(2):162].
8. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. Dosing of substances for mammals by constants of biological activity. *Reports of the USSR Academy of Sciences*. 1979;6:1513-16. (In Russ.). [Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. *Доклады АН СССР*. 1979;6:1513-16].
9. Walczak-Nowicka LJ, Herbet M. Sodium Benzoate – Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review. *Nutrients*. 2022;14:1497. <https://doi.org/10.3390/nu14071497>
10. Mohiuddin M, Rokeya B, Al-Shoeb MA, et al. Sodium benzoate in locally available soft drinks and its effect on DNA damage and liver function in rats. *Dhaka Univ J Biol Sci*. 2022;30(3CS1):371-83. <https://doi.org/10.3329/dujbs.v30i3.59030>
11. Shahmohammadi M, Javadi M, Nassiri-Asl M. An Overview on the Effects of Sodium Benzoate as a Preservative in Food Products. *Biotech Health Sci*. 2016;3(3):e35084. <https://doi.org/10.17795/bhs-35084>
12. Najah A. Effect of Sodium Benzoate in the Level of Thyroid Stimulating Hormone and the Level of Thyroxin Hormone in Mature Albino Male Rats. *J Kerbala Univ*. 2015;13(1):295-99.
13. Gibson SC, Hartman DA, Schenck JM. The Endocrine Response to Critical Illness: Update and Implications for Emergency Medicine. *Emerg Med Clin N Am*. 2005;23:909-29. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2005.03.015>
14. Morishita Y, Kabil O, Young KZ, et al. Thyrocyte cell survival and adaptation to chronic endoplasmic reticulum stress due to misfolded thyroglobulin. *J Biol Chem*. 2020;295(20):6876-87. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.012656>
15. Shakoore S, Ismail A, Zia-Ur-Rahman, et al. Impact of tartrazine and curcumin on mineral status, and thyroid and reproductive hormones disruption in vivo. *International Food Research Journal*. 2022;29(1):186-99. <https://doi.org/10.47836/ifrj.29.1.20>
16. Al-Seenia MN, El Rabeyb HA, Al-Hameda AM, et al. Nigella sativa oil protects against tartrazine toxicity in male rats. *Toxicology Reports*. 2018;5:146-55. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.12.022>
17. Elkalawy SAM, Abo-Elnour RK, El Deeb DF, et al. Histological and immunohistochemical study of the effect of experimentally induced hypothyroidism on the thyroid gland and bone of male albino rats. *The Egyptian Journal of Histology*. 2013;36(1):92-102. <https://doi.org/10.1097/01.EHX.0000424169.63765.ac>
18. Schulkin AV. Mexidol: modern aspects of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Farmateka*. 2016;4:65-71. (In Russ.). [Шулькин А.В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики. *Фарматека*. 2016;4:65-71. URL: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/33771>
19. Cațianis AG, Virgolici B, Dogaru BC, et al. From selenium to selenoproteins and their role – minireview. *Acta Medica Transilvanica*. 2020;25(3):56-9. <https://doi.org/10.2478/amtsb-2020-0052>
20. Troshina EA, Senyushkina ES, Terekhova MA. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid diseases. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(4):192-205. (In Russ.). [Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018;14(4):192-205]. <https://doi.org/10.14341/ket10157>
21. Li S, Sun W, Zhang K, et al. Selenium deficiency induces spleen pathological changes in pigs by decreasing selenoprotein expression, evoking oxidative stress, and activating inflammation and apoptosis. *J Anim Sci Biotechnol*. 2021;12(1):65. <https://doi.org/10.1186/s40104-021-00587-x>

Морфологические методы изучения анатомии и топографии органов и структур таза человека в плодном периоде онтогенеза

Л.О. Шаликова, Д.Н. Лященко, Ю.В. Гулина, В.А. Галиакбарова, А.В. Мережникова, М.М. Жанетова
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России
(Оренбург, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – выявление особенностей применения различных морфологических методов, их информативности, достоинств и недостатков при изучении топографической анатомии органов и структур таза плода.

Материал и методы. Исследование проведено на материале 100 плодов человека обоего пола с использованием классических морфологических методов (макромикротрепирование, метод распилов по Н.И. Пирогову, гистотопографический метод).

Результаты. Макромикроскопическое препарирование при изучении органов таза в пренатальном онтогенезе позволяет определить положение органов и структур, их ход и направление, симметричность в отношении парных органов. Препарирование дает возможность идентифицировать сосудистые и нервные структуры, что необходимо при интерпретации данных, полученных при использовании других методов. Препарирование не позволяет определить скелетотопию органов и структур таза, их взаиморасположение относительно друг друга и костных структур, взаимоотношения со стенками полости таза.

Использование метода распилов по Н.И. Пирогову и гистотопографического метода позволило дать описание всех горизонтальных срезов с уровня LIII до подкожного этажа промежности, а также клинически

важных сагиттальных и фронтальных срезов. Данные методы позволяют определить скелетотопию органа, его взаимоотношения со стенками тазовой полости, изучить отношение объема занимаемого органа в полости, а также измерить дистанции. Гистотопографический метод дает возможность подробно изучить внутреннее строение, микротопографию органов и сосудисто-нервных комплексов таза. Это наиболее информативный метод при изучении промежности. В статье представлены фотографии препаратов, демонстрирующие особенности топографической анатомии таза плода.

Выводы. Детально изучить топографическую анатомию таза плода, а также дать подробную характеристику скелетотопии и синтопии каждого органа возможно лишь при использовании комплекса представленных морфологических методов. Получаемые при использовании данного подхода данные будут полезны специалистам пренатальной диагностики, а также при проведении фетальных операций.

Ключевые слова: анатомия, топография, таз, плод, методы исследования.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Шаликова Л.О., Лященко Д.Н., Гулина Ю.В., Галиакбарова В.А., Мережникова А.В., Жанетова М.М. Морфологические методы изучения анатомии и топографии органов и структур таза человека в плодном периоде онтогенеза. Наука и инновации в медицине. 2024;9(3):175-181. <https://doi.org/10.35693/SIM623109>

Сведения об авторах

Шаликова Л.О. – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека.

<http://orcid.org/0000-0002-6389-6639> E-mail: L.o.shalikova@yandex.ru

Лященко Д.Н. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии человека.

<http://orcid.org/0000-0001-9288-1551> E-mail: lyaschenko@mail.ru

Гулина Ю.В. – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека.

<http://orcid.org/0009-0006-8536-5341> E-mail: yuliya_gulina@bk.ru

Галиакбарова В.А. – старший преподаватель кафедры анатомии человека.

<http://orcid.org/0000-0001-6361-0605> E-mail: wika310594@mail.ru

Мережникова А.В. – ассистент кафедры анатомии человека.

<http://orcid.org/0000-0003-7135-5781> E-mail: annetmer1602@mail.ru

Жанетова М.М. – студентка 6 курса педиатрического факультета.

<http://orcid.org/0000-0003-4478-2203> E-mail: madinazhanetova00@mail.ru

Автор для переписки

Шаликова Людмила Олеговна

Адрес: Оренбургский государственный медицинский университет, ул. Советская, 6, г. Оренбург, Россия, 460000.

E-mail: L.o.shalikova@yandex.ru

Получено: 08.11.2023

Одобрено: 01.04.2024

Опубликовано: 23.07.2024

Morphological methods in the study of the anatomy and topography of the human pelvic organs and structures in the fetal period of ontogenesis

Lyudmila O. Shalikova, Diana N. Liashchenko, Yuliya V. Gulina,
Viktoriya A. Galiakbarova, Anna V. Merezchnikova, Madina M. Zhanetova
Orenburg State Medical University (Orenburg, Russian Federation)

Abstract

Aim – to identify the features of the use of various morphological methods, their informative value, advantages and disadvantages in studying the topographic anatomy of organs and structures of the fetal pelvis of the fetus.

Material and methods. The study was carried out on the material of 100 human fetuses of both sexes using classical morphological methods (macromicropreparation, the method of cutting according to N.I. Pirogov, histotopographic method).

Results. Macromicroscopic dissection in the study of pelvic organs in prenatal ontogenesis makes it possible to determine the position of organs and structures, their course and direction, symmetry with respect to paired organs. Dissection makes it possible to identify vascular and nerve structures, which is necessary when interpreting data obtained using other methods. Dissection does not allow to determine the skeletotopy of the organs and structures of the pelvis, their relative position relative to each other and bone structures, the relationship with the walls of the pelvic cavity.

The use of the method of cutting according to N.I. Pirogov and the histotopographic method made it possible to describe of all horizontal sections from the LIII level to the subcutaneous floor of the perineum, as well as clinically important sagittal and frontal sections, was given. These methods allow us to define the skeletotopy of the organ, its relationship with the walls of the pelvic cavity, to study the ratio of the volume of the occupied organ in the cavity, as well as measure distances. The histotopographic method makes it possible to study in detail the internal structure, microtopography of organs and neurovascular complexes of the pelvis. This is the most informative method when studying the perineum.

Citation

Shalikova LO, Liashchenko DN, Gulina YuV, Galiakbarova VA, Merezchnikova AV, Zhanetova MM. **Morphological methods in the study of the anatomy and topography of the human pelvic organs and structures in the fetal period of ontogenesis.** *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(3):175-181. <https://doi.org/10.35693/SIM623109>

Information about authors

Lyudmila O. Shalikova – PhD, Associate professor of the Human Anatomy Department. <http://orcid.org/0000-0002-6389-6639> E-mail: L.o.shalikova@yandex.ru

Diana N. Liashchenko – MD, Professor, Head of Human Anatomy Department. <http://orcid.org/0000-0001-9288-1551> E-mail: lyaschenkod@mail.ru

Yuliya V. Gulina – PhD, Associate professor of the Human Anatomy Department. <http://orcid.org/0009-0006-8536-5341> E-mail: yuliya_gulina@bk.ru

The article presents photographs of preparations demonstrating the features of the topographic anatomy of the fetal pelvis.

Conclusions. It is possible to study in detail the topographic anatomy of the fetal pelvis, as well as to give a detailed description of the skeletotopy and syntopy of each organ only when using the complex of morphological methods presented. Using this approach, the data obtained will be useful to specialists of prenatal diagnostics, as well as during fetal operations.

Keywords: anatomy, topography, pelvis, fetus, research methods.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Viktoria A. Galiakbarova – assistant of the Human Anatomy Department.

<http://orcid.org/0000-0001-6361-0605> E-mail: wika310594@mail.ru

Anna V. Merezchnikova – assistant of the Human Anatomy Department.

<http://orcid.org/0000-0003-7135-5781> E-mail: annetmer1602@mail.ru

Madina M. Zhanetova – 6th year student, pediatric faculty.

<http://orcid.org/0000-0003-4478-2203>

E-mail: madinazhanetova00@mail.ru

Corresponding Author

Lyudmila O. Shalikova

Address: Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya st.,

Orenburg, Russia, 460000.

E-mail: L.o.shalikova@yandex.ru

Received: 08.11.2023

Received: 01.04.2024

Published: 23.07.2024

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения топографо-анатомических особенностей органов и структур таза человека в пренатальном периоде онтогенеза обусловлена несколькими аспектами. Во-первых, отмечается высокая частота встречаемости аномалий развития органов таза. Так, пороки развития мочевой системы составляют 26–30% всех аномалий, встречаемость аноректальной мальформации – 1:5000 новорожденных и др. [1–3]. Во-вторых, в последние годы отмечается повышение качества прижизненной диагностики плода. Методом скрининга плода первого уровня остается ультразвуковое исследование, на котором выявляются основные структурные аномалии органов таза плода, однако для подтверждения патологии и установления дополнительных сведений необходимы более точные данные, которые могут предоставить трехмерное ультразвуковое исследование [4] и магнитно-резонансная томография (МРТ) плода [5]. На протяжении последних лет улучшение качества изображения, скорости сканирования и интерпретации исследований позволили вывести МРТ на новый уровень, ее применение в настоящее время значительно расширено при пороках развития различных структур таза – аномалии развития клоаки и мочеполювого синуса, аноректальной области, кисты яичников, мегацистис, крестцово-копчиковая тератома и др. [6–7]. Без сомнения, требуется интерпретация получаемых изображений с описанием структур и их взаимоотношений в разных плоскостях. В-третьих, активно развивается фетальная хирургия. Выбранный период исследования (промежуточный плодный) практически соответствует срокам наиболее благоприятной внутриутробной коррекции врожденных пороков развития тазовой области, в том числе нарушений развития мочеполювого аппарата, крестцовой тератомы, spina bifida пояснично-крестцового отдела. Перед фетальными хирургами также встает вопрос о топографо-анатомическом обосновании оперативного доступа подобных операций [8–10]. И, наконец, интерес к изучению фетальной топографической анатомии таза обусловлен выхаживанием глубоко недоношенных новорожденных,

которым необходимо проведение тех или иных манипуляций с учетом особенностей строения органов и структур на данном этапе внутриутробного развития [11].

Классическое изучение анатомии органов и структур плода проводится достаточно давно, и в последнее время активно осуществляется иммуногистохимическое исследование тканей в пренатальном онтогенезе [12]. Однако в связи с вышеперечисленными аспектами актуальности изучения данного вопроса растет необходимость в детальных сведениях именно по особенностям топографии органов и структур таза, их проекции на костные структуры. С этой целью мы использовали комплекс апробированных классических морфологических методов – макромикроскопическое препарирование, метод распилов по Н.И. Пирогову и гистотопографический метод. Настоящее исследование является продолжением цикла работ по анатомии органов и структур таза человека в плодном периоде, выполненных на кафедре анатомии человека Оренбургского государственного медицинского университета (ОрГМУ) за период 2004–2023 гг. [13–15]. Учитывая, что топографическая анатомия плода имеет характерные черты, необходимо представить и отличительные особенности использования методов изучения в данной возрастной группе.

ЦЕЛЬ

Описать вышеуказанные методы исследования, в том числе особенности их применения на плодном материале, информативность для изучения топографической анатомии органов и структур таза плода, а также достоинства и недостатки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на секционном материале 100 плодов человека мужского и женского пола 16–22 недель развития, полученных в результате прерывания нормально протекающей беременности у здоровых женщин по социальным показаниям, с соблюдением всех необходимых этических и юридических норм. На проведение исследования было получено разрешение локального

этического комитета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол №282 от 11 октября 2021 г.). В работе было использовано макромикроскопическое препарирование, метод распилов по Н.И. Пирогову в трех взаимно перпендикулярных плоскостях и гистотопографический метод (окраска по Ван Гизону).

Препарирование органов таза проводилось на материале 40 плодов человека (20 мужского пола, 20 женского) с использованием микрохирургического набора инструментов и стереоскопического панкратического микроскопа. Данный метод включал несколько этапов. На первом этапе проводилось вскрытие брюшной полости по срединной линии от мечевидного отростка до пупочного кольца, далее от верхнего края которого выполняли разрезы косо вниз с обеих сторон по направлению к верхней передней подвздошной ости. Участок брюшной стенки треугольной формы отводили вниз, обнажая органы брюшной полости. Далее проводилось извлечение всех отделов тонкой кишки. Особого внимания при препарировании заслуживала зона сигмоидального перехода, для ее определения были использованы следующие признаки: наличие сигмоидального угла и исчезновение мышечных лент и салниковых отростков, определяющихся у сигмовидной кишки. После извлечения из брюшной полости всех отделов толстой кишки, за исключением прямой, приступали к препарированию органов половой и мочевой систем. Выше лобкового симфиза было проведено послойное удаление передней брюшной стенки с аккуратным отсепарированием париетальной брюшины и внутрибрюшной фасции и обнажением мочевого пузыря, мочевого протока и пупочных артерий. Далее аккуратно отделяли брюшину от боковой стенки, выделяли сосуды яичка и семявыносящий проток.

Следующий этап включал последовательное удаление с каждой стороны по всей окружности таза кожи, подкожно-жировой клетчатки и мышц, начиная от лобкового симфиза и вдоль всей тазовой кости в вентро-дорсальном направлении, с дальнейшим скелетированием нижних трех поясничных и крестцовых позвонков. Особое внимание уделялось паховой области: проводили аккуратное препарирование пахового канала с дальнейшим вскрытием его задней стенки с целью изучения топографо-анатомических особенностей проводника яичка у плодов мужского пола и круглой связки матки у плодов женского пола, а также нервов и сосудов, сопровождающих данные структуры.

Препарирование органов, расположенных в полости малого таза, проводили с использованием нескольких методик.

Первая методика подразумевает вентро-дорсальный ход препарирования таза, при котором сначала проводятся рассечение лобкового симфиза и аккуратное разведение лобковых костей с дальнейшим выделением связок и мышц, берущих начало от внутренней поверхности лобковой кости. После фиксации разведенных лобковых костей приступали к последовательному выделению органов. В полости мужского таза мочевой пузырь с предстательной железой, семенными пузырьками и семявыносящими протоками отделяли от прямой кишки. Далее проводилось выделение надбугорного отдела прямой кишки и структур, расположенных забрюшинно, таким образом, продолжая препарирование в дорсо-краниальном направлении – позади прямой

кишки последовательно выделяли подчревное сплетение, подвздошные сосуды и их ветви. В последующем приступали к выделению структур промежностного этажа таза с препарированием фасций таза, мышц и мягких тканей промежности. Препарирование ампулы прямой кишки, анального канала, мочеиспускательного канала, а также влагалища у плодов женского пола проводилось параллельно с выделением артерий и вен таза, а также ветвей поясничного и крестцового сплетения.

Вторая методика макромикроскопического препарирования малого таза подразумевала извлечение тазовой кости с одной стороны и выделение всех органов и структур таза с латеральной стороны (**рисунок 1Б**). В последующем проводилось извлечение каждого органа с дальнейшим изучением, в частности, проводили вскрытие полых органов, оценивали наличие и выраженность складок и др., далее они служили материалом для гистологического метода исследования.

Вторым необходимым методом при пренатальном изучении органов и структур таза является метод распилов по Н.И. Пирогову в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. В настоящей работе исследование с применением данного метода проводилось на материале 50 препаратов (25 мужского пола и 25 женского). Для выполнения сагиттальных, фронтальных и горизонтальных распилов необходимо было выполнить послойное удаление кожи и мягких тканей с задней поверхности спины в области позвоночного столба, провести выделение остистых отростков позвонков поясничного, крестцового и копчикового отделов, их маркировку с целью определения уровня горизонтального среза и проекции той или иной структуры на сагиттальных срезах. Срезы выполнялись с использованием макротомы по линиям в зависимости от той или иной проекции: сагиттальные распилы проводились по срединной сагиттальной линии и через подвздошно-лобковое возвышение, срезы во фронтальной плоскости проводились через переднюю и заднюю верхние подвздошные ости и через срединную фронтальную плоскость. Горизонтальные распилы выполнялись последовательно на уровне каждого позвонка, начиная с третьего поясничного и до мягких тканей промежности.

Материалом для гистотопографического метода послужили торсы 40 плодов обоего пола, на 30 из которых были выполнены серийные гистотопограммы в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, при этом фронтальные и сагиттальные гистотопограммы изготавливали на материале распилов по Н.И. Пирогову (n=20), а горизонтальные – на материале не вскрытого таза, предварительно проведя этап маркировки позвонков (n=10). Еще 10 торсов плодов, изученных ранее методом макромикроскопического препарирования, послужили материалом для более детального изучения изолированного органа или органокомплекса с использованием гистотопографического метода. В данном случае появляется возможность получения среза не строго в заданной плоскости, а под необходимым углом (**рисунок 3Б**). Толщина всех срезов составляла 20–40 микрон, окраска проводилась по методу Ван Гизона.

При применении каждого метода дополнительно проводилось фотографирование всех этапов исследования с

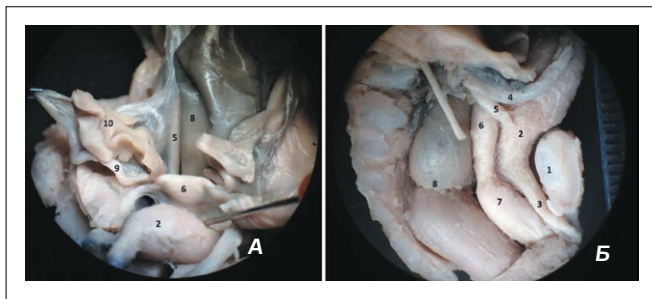


Рисунок 1. Макромикроскопическое препарирование. А – макропрепарат плода женского пола, 18 нед. развития, вид спереди. Б – макропрепарат плода женского пола 20–21 нед., вид справа. 1 – симфизиальная поверхность левой лобковой кости; 2 – мочевого пузыря; 3 – мочеиспускательный канал; 4 – правая пупочная артерия; 5 – правый мочеточник; 6 – матка; 7 – влагалище; 8 – прямая кишка; 9 – правая маточная труба; 10 – правый яичник.

Figure 1. Macromicroscopic preparation. A: macropreparation of the 18-week female fetus. Front view. B: macropreparation of the 20–21 week female fetus. Right view. 1 – symphyseal surface of the left pubic bone; 2 – urinary bladder; 3 – urethra; 4 – right umbilical artery; 5 – right ureter; 6 – uterus; 7 – vagina; 8 – rectum; 9 – right uterine tube; 10 – right ovary.

последующим использованием компьютерной программы. Каждый случай был запрототолирован с указанием используемого метода изучения материала, все полученные данные были подвергнуты вариационно-статистической обработке.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Метод макромикроскопического препарирования является одним из наиболее значимых в изучении органов таза плода, так как является одновременно и самостоятельным методом при визуальной оценке положения органов при вскрытии, и дополнительным методом при интерпретации получаемых данных методом распилов по Н.И. Пирогову. Отличительной особенностью применения данного метода на фетальном материале является обязательное использование микрохирургического набора инструментов и стереоскопического панкратического микроскопа с обязательным фотографированием всех органов и структур.

Так как в исследуемом периоде топография органов таза значительно отличается от таковой у взрослого (многие органы располагаются в брюшной полости), метод препарирования органов таза был несколько модифицирован. Вскрытие брюшной полости проводилось рассечением кожи и мягких тканей по срединной линии от мечевидного отростка только до пупочного кольца, так как в исследуемом периоде мочевой пузырь выходит за пределы таза и продолжается в мочевой проток, параллельно и очень плотно к верхней трети мочевого пузыря прилежат с обеих сторон крупные пупочные артерии, которые продолжают-ся вдоль мочевого протока до пупочного кольца. Данные структуры необходимо было сохранить для дальнейшего изучения, поэтому разрезы от пупочного кольца выполнялись косо вниз до верхней передней подвздошной ости. Отведение участка брюшной стенки треугольной формы вниз позволило провести подробное описание расположения органов и структур относительно друг друга.

Поскольку в изучаемом периоде онтогенеза печень занимает практически половину объема брюшной полости и петли тонкой кишки определяются в полости таза, для

проведения дальнейшего исследования проводилось извлечение всех отделов тонкой кишки. Слепая кишка с червеобразным отростком была предметом нашего изучения, так как в 80% случаев нижняя граница аппендикса определялась на уровне подвздошной ямки.

Методом препарирования была определена зона сигморектального перехода, однако данный метод не позволил достоверно определить скелетотопический уровень перехода. Сигмовидная кишка в исследуемом периоде отличается значительной длиной, разнообразной формой и вариативностью положения. В 72% случаев наблюдается асимметрия в положении яичников и маточных труб, предположительно одной из причин является давление формирующейся сигмовидной кишки.

В ходе препарирования были определены три формы мочевого пузыря: грушевидная (41%), цилиндрическая (33%) и веретенообразная (26%). Также была проведена морфометрия основных параметров мочевого пузыря. Статистически достоверных половых различий между ними не отмечено. Наибольшее значение ширины тела мочевого пузыря определялось в области верхнего края лобкового симфиза, среднее значение данного параметра изменялось от $6,12 \pm 0,23$ мм в 16 недель до $12,44 \pm 0,47$ в 22 недели.

В полости мужского таза первоначально оценивали положение яичек и придатков с обеих сторон, их симметричность и взаимоотношение с окружающими структурами, а также проводили морфометрию. Так, в исследуемом периоде длина проводника яичка до глубокого кольца пахового канала составила $3,43 \pm 0,14$ мм.

У плодов женского пола на данном этапе изучалось положение матки и ее придатков, в 84% отмечалась асимметрия в расположении внутренних половых органов. В ходе препарирования на данном этапе подробно изучены вариативные формы яичников, размерные характеристики придатков матки, связочный аппарат яичников и матки (рисунок 1А). Так, среднее значение диаметра круглой связки матки в 16 недель составляет $0,33 \pm 0,07$ мм, в 22 недели – $0,61 \pm 0,09$ мм; ее длина до глубокого кольца пахового канала варьирует от 2,7 мм до 8,1 мм.

Препарирование пахового канала позволило изучить анатомические особенности проводника яичка у плодов мужского пола и круглой связки матки у плодов женского пола, а также нервов и сосудов, сопровождающих данные структуры.

Методика вентро-дорсального хода препарирования позволила выделить и изучить связки и мышцы, начинающиеся от внутренней поверхности лобковой кости. Необходимо также отметить, что на данном этапе развития достаточно отчетливо определяется брюшинно-промежностный апоневроз. Проводилось последовательное выделение подчревного сплетения, подвздошных сосудов и их ветвей, структур промежностного этажа таза с препарированием фасций таза, мышц и мягких тканей промежности. Данная методика позволяет проследить ход основных структур таза, фасций, сосудов и нервов, однако практически не представляется возможным оценить их микротопографию.

Вторая методика макромикроскопического препарирования малого таза, подразумевающая извлечение тазовой кости с одной стороны и выделение всех органов и структур таза с латеральной стороны, позволяет оценить

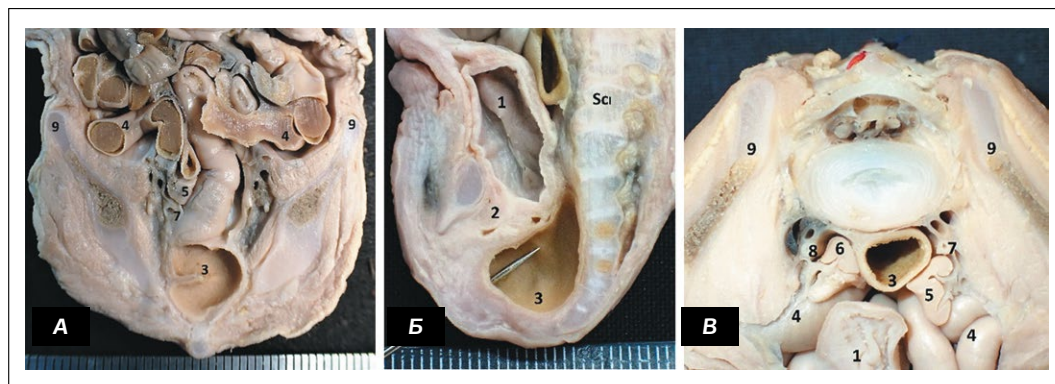


Рисунок 2. Метод распилов по Н.И. Пирогову. А – макропрепарат таза плода женского пола, 22 нед. развития, фронтальный срез, вид спереди. Б – макропрепарат таза плода мужского пола, 21 нед. развития, сагиттальный срез по срединной линии, вид слева. В – макропрепарат таза плода женского пола, 21 нед. развития, горизонтальный срез на уровне L_V , вид снизу. 1 – мочевой пузырь; 2 – предстательная железа; 3 – прямая кишка; 4 – петли тонкой кишки; 5 – правый яичник; 6 – левый яичник; 7 – правый мочеточник; 8 – левый мочеточник; 9 – крыло подвздошной кости.

Figure 2. Method of cutting according to N.I. Pirogov. A: macropreparation of the female fetus pelvis, 22nd week of development, frontal section, anterior view. B: macropreparation of the male fetus pelvis, 21st week of development, sagittal section along the midline, left view. B: macropreparation of the female fetus pelvis, 21st week of development, horizontal section at the L_V level, inferior view. 1 – urinary bladder; 2 – prostate gland; 3 – rectum; 4 – loops of the small intestine; 5 – right ovary; 6 – left ovary; 7 – right ureter; 8 – left ureter; 9 – ala of ilium.

взаиморасположение органов в полости таза, их проекцию на переднюю и заднюю стенки брюшной и тазовой полостей, а также провести измерение угловых величин (рисунок 1Б).

В последующем проводилось изучение каждого органа изолированно, оценивалось наличие и выраженность складок и др. Так, между отверстиями устьев мочеточников у плодов 20–22 недель развития удалось обнаружить слабо выраженную межмочеточниковую складку. Кзади от внутреннего отверстия мочеиспускательного канала располагался сформированный язычок, переходящий в гребень мочеиспускательного канала.

Метод распилов по Н.И. Пирогову в трех взаимно перпендикулярных плоскостях использовался в большей степени для описания топографии органов и структур. Анализ полученных срезов показал, что их информативность в той или иной проекции зависит от предмета изучения: если стоит вопрос об определении проекции органа на позвоночный столб или переднюю стенку малого таза, то наиболее информативными были срезы в сагиттальной плоскости (рисунок 2Б), а при изучении проекции на боковые стенки наибольший объем информации несут срезы во фронтальной (рисунок 2А) и горизонтальной (рисунок 2В) плоскостях.

В изучаемый период онтогенеза обращает на себя внимание высоко расположенный сигмоидальный переход, определяемый на горизонтальных и фронтальных срезах, при этом необходимо отметить, что в 16–17 недель в 60% случаев он приходится на уровень L_{III} , тогда как в 21–22 недели начало прямой кишки определяется на уровне L_{IV} и L_V . Информация о проекции мочевого пузыря на переднюю брюшную стенку и на позвоночный столб имеет особое значение для клиницистов в отношении пренатальной диагностики мегацистиса. Так, срединные сагиттальные и горизонтальные распилы позволили установить, что проекция верхушки мочевого пузыря на заднюю стенку таза варьирует от верхнего края тела L_V до диска $Sc_{II} - Sc_{III}$. Как правило, телу позвонка L_V соответствует уровень верхней

ки и влагалища в полости женского таза и предстательной железы в полости мужского. Для определения проекции на позвоночник придатков матки и яичек нами были проведены распилы по подвздошно-лобковому возвышению. При этом данный метод подтверждает частую встречаемость асимметрии положения в отношении половых желез плода.

Особое значение метод распилов по Н.И. Пирогову приобретает при изучении синтопии структур таза. В этом отношении наибольший объем информации можно получить при выполнении горизонтальных распилов, особенно для структур, протяженных по длине. Так, на серийных горизонтальных срезах удалось изучить синтопию мочеточников с уровня L_{IV} до впадения в мочевой пузырь, отчетливо прослеживая изменение их положения относительно прямой кишки, половых желез и сосудов плода.

Помимо топографии органов метод распилов дает возможность изучить особенности формы органа. Так, благодаря фронтальным распилам было доказано формирование в данном периоде онтогенеза изгибов прямой кишки и дано подробное их описание. Также данный метод позволяет провести морфометрию расстояний от органа до костных структур и до кожного покрова. В этом отношении наиболее информативны срезы в горизонтальной и сагиттальной плоскостях (рисунок 2). В отношении структур промежностного этажа таза распилы в горизонтальной плоскости позволили продемонстрировать формирующие его структуры, однако вследствие низкого контрастирования тканей изучить детали строения и взаимоотношения не представляется возможным.

На материале срезов по Н.И. Пирогову нами также проводилось препарирование структур таза, и особенно информативны в данном отношении были фронтальные распилы при изучении сложной топографической зоны позади нижней трети мочевого пузыря, где располагаются семявыносящие пути, семенные пузырьки и прямая кишка. Некоторые структуры (матка и ее связочный аппарат, проводник яичка, некоторые сосудистые и нервные

передней подвздошной ости, проекция верхушки на данный позвонок приходится в 12,5% случаев. На диск $L_V - Sc_I$ проецируется в 50% наблюдений, на тела крестцовых позвонков Sc_I и Sc_{II} – в 20% и 15% случаев соответственно. В случае, когда верхушка мочевого пузыря не выступает над лобковым симфизом (2,5%), проекция приходится на уровень диска $Sc_{II} - Sc_{III}$ (рисунок 2Б).

Распилы по срединной сагиттальной линии также позволили определить особенности скелетотопии мат-

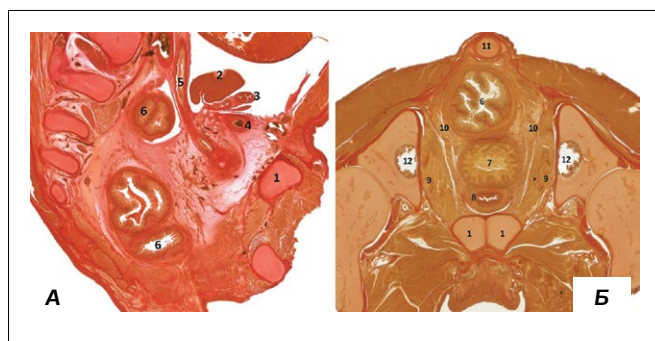


Рисунок 3. Гистотопографический метод.

А – гистотопограмма таза плода женского пола, 18 нед. развития, сагиттальный срез по левой среднеключичной линии, вид справа. Б – гистотопограмма таза плода женского пола, 22 нед. развития, срез под углом 30° к горизонтальной плоскости, вид сверху.

1 – верхняя ветвь лобковой кости; 2 – левый яичник; 3 – левая маточная труба; 4 – левая пупочная артерия; 5 – левый мочеточник; 6 – прямая кишка; 7 – влагалище; 8 – мочеиспускательный канал; 9 – внутренняя запирательная мышца; 10 – мышца, поднимающая задний проход; 11 – копчик; 12 – подвздошная кость.

Figure 3. Histotopographic method. A: histotopogram of the female fetus pelvis, 18th week of development, sagittal section along the left midclavicular line, right view. B: histotopogram of the female fetus pelvis, 22nd week of development, cut at an angle of 30° to the horizontal plane, superior view.

1 – superior branch of the pubic bone; 2 – left ovary; 3 – left uterine tube; 4 – left umbilical artery; 5 – left ureter; 6 – rectum; 7 – vagina; 8 – urethra; 9 – obturator internus muscle; 10 – levator ani muscle; 11 – coccyx; 12 – iliac bone.

структуры) по причине небольших размеров находятся в толще горизонтальных срезов, в связи с этим их детальное изучение представляется возможным только с использованием гистотопографического метода.

Гистотопографический метод в связи с возможностью детализации позволяет более четко определить границы органов, сосудов, нервов, фасций, клетчаточных пространств, а также количественно описать микро топографию органов и структур у плода (рисунок 3). Таким образом были подробно изучены топографо-анатомические особенности прямой кишки, половых органов и мочевого пузыря с дистальными отделами мочеточников, проведена морфометрия структур промежности и дистальных отделов уретры и анального канала. Данный метод позволяет изучить микро топографию органов и провести морфометрию мельчайших структур таза (ветвей поясничного и крестцового сплетений, вегетативных сплетений таза, артерий, вен и лимфатических узлов) и промежности (мышц и связочного аппарата). Из недостатков метода следует отметить длительность изготовления препаратов и трудозатратность.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Каждый из использованных в настоящем исследовании методов дает возможность получения большого количества информации по анатомии и топографии органов и структур, однако для изучения органов таза плода одного или даже двух методов недостаточно. Информация, полученная при изучении материала одним методом, необходима для интерпретации данных, полученных при использовании другого.

Как уже отмечалось выше, на всех этапах исследования проводилось фотографирование изготовленных препаратов с последующей количественной морфометрией

органов и структур. Морфометрию при изучении органов и структур таза плода выполняли с обеих сторон, доказав тем самым асимметрию положения половых желез плода в 70–80% случаев, выявив изгибы прямой кишки и смещение матки от срединной линии.

Применение метода макромикроскопического препарирования при изучении органов таза в пренатальном онтогенезе позволяет определить положение органов и структур, их ход и направление, симметричность в отношении парных органов, а также при детальном изучении изолированного органа дает возможность изучения его внутренней структуры и проведения количественной морфометрии. Многие исследователи, проводившие изучение анатомии в пренатальном периоде, отмечали высокую информативность данного метода [16, 17]. Также препарирование позволяет выделить сосудистые и нервные структуры и проследить их ход, что помогает в дальнейшем при интерпретации данных, полученных при использовании двух других методов. Однако оно не дает возможности определить скелетотопию органов и структур таза, их взаиморасположение относительно друг друга и костных структур, детально описать их взаимоотношения со стенками полости таза, провести изучение отношения объема органа к объему полости, а также измерить дистанции от органа до стенок таза, костных структур и кожного покрова.

Благодаря использованию метода распилов по Н.И. Пирогову и гистотопографического метода было дано описание с учетом пола и возраста плода всех горизонтальных срезов с уровня L_{III} до подкожного этажа промежности, а также клинически важных сагиттальных и фронтальных срезов. Данный метод прекрасно подходит для описания скелетотопии органа и позволяет описать взаимоотношения органов со стенками тазовой полости, изучить отношение объема занимаемого органа в полости, а также измерить расстояния от органа до прилежащих структур, стенок таза и кожного покрова. Значимость сагиттальных распилов в определении анатомических взаимоотношений развивающихся мочеполовых органов подчеркивал в своем исследовании J. Shen и соавт. (2018) [12].

Однако метод распилов вследствие недостаточного контрастирования тканей не позволяет провести детальную морфометрию отдельного органа таза, а некоторые структуры определяются в толще среза. Данный метод также не позволяет изучить внутреннее строение органа, особенности строения стенки, а также его микро топографию. В связи с этим гистотопографический метод достаточно широко дополняет возможности изучения. Окраска структур позволяет подробно изучить внутреннее строение, оценить соотношение тканей формирующихся структур, изучить микро топографию органов и сосудисто-нервных комплексов. Следует подчеркнуть, что это наиболее значимый метод при изучении промежности, при этом особенно информативными являются срезы в горизонтальной плоскости.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ни один из представленных морфологических методов не может дать исчерпывающую информацию о той или иной структуре таза. Только применение этих методов в комплексе позволяет детально изучить

анатомию органов и структур таза плода, а также дать подробную характеристику скелетотопии и синтопии каждого органа.

Полученные данные будут важны специалистам пренатальной ультразвуковой диагностики при оценке развития органа, представленные картины срезов в разных

плоскостях смогут стать основой для интерпретации МРТ плода. Врачам-неонатологам особенно важны данные в отношении хода мочеиспускательного канала и анального канала при проведении манипуляций на недоношенных. Фетальные хирурги смогут использовать полученные данные при проведении внутриутробных операций. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол №282 от 11 октября 2021 г.).	Ethical expertise. Permit of the local ethics committee of the Orenburg State Medical University (Protocol No.282 dated 10/11/ 2021).
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Л.О. Шаликова – разработка концепции исследования, сбор и обработка научного материала, написание текста. Д.Н. Лященко – разработка концепции исследования, редактирование текста. Ю.В. Гулина, В.А. Галиакбарова, А.В. Мережникова, М.М. Жанетова – сбор и обработка научного материала. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. L.O. Shalikova – development of the study concept, responsibility for scientific data collection and its analysis, writing of the manuscript. D.N. Liashchenko – development of the study concept, final revision of the manuscript; Yu.V. Gulina, V.A. Galiakbarova, A.V. Merezhnikova, M.M. Zhanetova – scientific data collection and its analysis. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rohrer L, Vial Y, Hanquinet S, et al. Imaging of anorectal malformations in utero. *Eur J Radiol.* 2020;125:108859. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108859>
- Makovetskaya GA, Mazur LI, Kurshina MV, et al. Congenital anomalies of kidneys and urinary tract in children as an urgent problem in pediatrics. *Practical medicine.* 2021;19(6):38-42. (In Russ.). [Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Куршина М.В., и др. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей у детей – актуальная проблема педиатрии. *Практическая медицина.* 2021;19(6):38-42]. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-6-38-42>
- Nef S, Neuhaus TJ, Sparta G, et al. Outcome after prenatal diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Eur J Pediatr.* 2016;175(5):667-676. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2687-1>
- Gus AI, Kostyukov KV, Lyashko ES. The role of three-dimensional echography in congenital obstructive uropathies in the fetus. *Obstetrics and gynecology.* 2013;9:46-52. (In Russ.). [Гус А.И., Костюков К.В., Ляшко Е.С. Роль трехмерной эхографии при врожденных obstructивных уропатиях у плода. *Акушерство и гинекология.* 2013;9:46-52].
- Torrents-Barrena J, Piella G, Masoller N, et al. Segmentation and classification in MRI and US fetal imaging: Recent trends and future prospects. *Med Image Anal.* 2019;51:61-88. <https://doi.org/10.1016/j.media.2018.10.003>
- Cassart M. Fetal Body Imaging: When is MRI Indicated? *J Belg Soc Radiol.* 2017;101(1):3. <https://doi.org/10.5334/jbr-btr.1378>
- Chalouhi GE, Millischer AE, Mahallati H, et al. The use of fetal MRI for renal and urogenital tract anomalies. *Prenat Diagn.* 2020;40(1):100-109. <https://doi.org/10.1002/pd.56102020;40:100>
- Kostyukov KV, Gladkova KA, Sakalo VA, et al. Fetal Medicine: Literature Review and the Experience of V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine. *Doctor.Ru.* 2019;11(166):35-43. (In Russ.). [Костюков К.В., Гладкова К.А., Сакало В.А., и др. Медицина плода: обзор литературы и опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. *Доктор.Ру.* 2019;11(166):35-43]. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-35-43>
- Degenhardt J. Peri- and postoperative management for minimally invasive fetoscopic surgery of spina bifida. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2014;218(6):244-247. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1376949>
- Mieghem TV. Minimally invasive therapy for fetal sacrococcygeal teratoma: case series and systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43:611-619. <https://doi.org/10.1002/uog.13315>
- Valiulina AY, Akhmedeyeva EN, Kryvkina NN. Problems and perspectives of successful resuscitation and rehabilitation children born with low and extremely low birth weight. *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* 2013;6(1):34-41. (In Russ.). [Валиулина А.Я., Ахмедеева Э.Н., Крывкина Н.Н. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела. *Вестник современной клинической медицины.* 2013;6(1):34-41]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-i-perspektivy-uspeshnogo-vykhazhivaniya-i-reabilitatsii-detey-rodivshisya-s-nizkoy-i-ekstremalno-nizkoy-massoy-tela>
- Shen J, Cunha G, Sinclair A, et al. Macroscopic whole-mounts of the developing human fetal urogenital-genital tract: indifferent stage to male and female differentiation. *Differentiation.* 2018;103:5-13. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2018.08.003>
- Lyashchenko DN, Gulina YuV. Features of the anatomical studying of the pelvis skeleton in the intermediate period of ontogenesis with classical morphological techniques. *Modern problems of science and education.* 2016;6:268-268. (In Russ.). [Лященко Д.Н., Гулина Ю.В. Особенности изучения фетальной анатомии скелета таза человека в промежуточном плодном периоде онтогенеза классическими морфологическими методами. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;6:268-268].
- Shalikova LO, Lyashchenko DN, Galeeva EN, et al. Topographic and anatomical features of the human pelvis organs of the male fetuses 16–22 weeks of development. *Orenburg medical bulletin.* 2019;7(2):52-56. (In Russ.). [Шаликова Л.О., Лященко Д.Н., Галеева Э.Н., и др. Топографо-анатомические особенности органов малого таза плодов человека мужского пола 16–22 недель развития. *Оренбургский медицинский вестник.* 2019;7(2):52-56]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/topografo-anatomicheskie-osobennosti-organov-malogo-taza-plodov-cheloveka-muzhskogo-pola-16-22-nedel-razvitiya>
- Zheleznov LM, Teterina AA. Topography of internal female genital organs in the early fetal period of human ontogenesis and its applied significance. *Orenburg medical bulletin.* 2013;1(1):46-49. (In Russ.). [Железнов Л.М., Тетерина А.А. Топография внутренних женских половых органов в раннем плодном периоде онтогенеза человека и ее прикладное значение. *Оренбургский медицинский вестник.* 2013;1(1):46-49]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/topografiya-vnutrennih-zhenskih-polovyh-organov-v-rannem-plodnom-periode-ontogeneza-cheloveka-i-ee-prikladnoe-znachenie>
- Cunha GR, Robboy SJ, Kurita T, et al. Development of the human female reproductive tract. *Differentiation.* 2018;103:45-65. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2018.09.001>
- Cunha GR, Vezina C, Isaacson D, et al. Development of the human prostate. *Differentiation.* 2018;103:24-45. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2018.08.005>

Оригинальное исследование | Original study article
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM629014>

 This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

The use of a clinical calculator to determine the rate of development of chronic kidney disease in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Nikolai A. Pervyshin¹, Svetlana V. Bulgakova¹, Rudolf A. Galkin¹, Elena A. Lebedeva¹,
Volha N. Vasilkova², Angelina A. Chertischeva³

¹Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

²Gomel State Medical University (Gomel, Republic Belarus)

³Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin (Samara, Russian Federation)

Abstract

Aim – to develop an applied prognostic calculator for the rate of progression of CKD in elderly patients with type 2 diabetes, which makes it possible to identify a group of high rate of GFR reduction in conditions of routine outpatient admission.

Material and methods. 69 clinical indicators were studied, the interrelationships and significance of differences in parameters in the groups identified according to the original diagnostic parameter, the glomerular filtration rate reduction index with a threshold value of 3.83 ml/min/1.73 m² per year, above which the rate of progression of CKD was considered high.

Results. By using regression analysis, significant factors for the prognostic calculator were identified: the duration of diabetes and insulin therapy, concomitant diagnosis of obesity,

pulse in the ankle artery, severe stage of polyneuropathy, risk group IV of hypertension, treatment with sulfonylureas, the number of antihypertensive drugs taken. When evaluating the information capacity and predictive ability of the calculator, the area under the AUC ROC curve was 0.89 (0.80; 0.99) $p < 0.001$, which characterizes the quality of the diagnostic technique as high.

Conclusion. The presented calculator gives the doctor the opportunity to identify a group of patients with the risk of rapid progression of CKD directly on an outpatient basis.

Keywords: old age, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, disease prognosis calculator, outpatient treatment of type 2 diabetes mellitus.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Pervyshin NA, Bulgakova SV, Galkin RA, Lebedeva EA, Vasilkova VN, Chertischeva AA. The use of a clinical calculator to determine the rate of development of chronic kidney disease in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(3):182-189.
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM629014>

Information about authors

Nikolai A. Pervyshin – PhD, assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, endocrinologist of the highest category.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9609-2725>

E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Svetlana V. Bulgakova – PhD, MD, Associate professor, Head of Department of endocrinology and geriatrics.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

E-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru

Rudolf A. Galkin – PhD, MD, Professor, Professor of the Department of General Surgery and Surgical Diseases.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3665-3161>

E-mail: r.a.galkin@samsmu.ru

Elena A. Lebedeva – PhD, MD, Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy with courses of polyclinic therapy and Transfusiology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6494-3778>

E-mail: e.a.lebedeva@samsmu.ru

Volha N. Vasilkova – PhD, MD, Associate professor, Associate professor of the Department of Internal Medicine №1 with endocrinology and hematology courses.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

E-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Angelina A. Chertischeva – endocrinologist.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1626-4110>

E-mail: a.a.chertischeva@yandex.ru

Corresponding Author

Nikolai A. Pervyshin

Address: Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Received: 12.03.2023

Received: 19.06.2024

Published: 29.08.2024

Применение клинического калькулятора для определения темпа развития хронической болезни почек у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Н.А. Первышин¹, С.В. Булгакова¹, Р.А. Галкин¹, Е.А. Лебедева¹,
О.Н. Василькова², А.А. Чертищева³

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Российская Федерация)

²Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»
(Гомель, Республика Беларусь)

³ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина»
(Самара, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – разработать прикладной прогностический калькулятор темпа прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД 2 типа пожилого возраста, позволяющий в условиях рутинного амбулаторного приема выделить группу высокого темпа снижения СКФ.

Материал и методы. Изучено 69 клинических показателей, выявлены взаимосвязи и значимость различий параметров в группах, выделенных

по оригинальному диагностическому параметру Индекс снижения скорости клубочковой фильтрации с пороговым значением 3,83 мл/мин/1,73м² за год, при превышении которого темп прогрессирования ХБП считался высоким.

Результаты. Путем применения регрессионного анализа выделены значимые факторы для прогностического калькулятора: длительность забо-

лечения СД и инсулинотерапии, сопутствующий диагноз ожирения, пульс на лодыжечной артерии, выраженная стадия полинейропатии, IV группа риска артериальной гипертензии, лечение препаратами сульфонилмочевины, количество принимаемых гипотензивных препаратов. При оценке информативности и предсказательной способности калькулятора площадь под ROC-кривой AUC составила 0,89 (0,80; 0,99) $p < 0,001$, что характеризует качество диагностической методики как высокое.

Для цитирования:

Первышин Н.А., Булгакова С.В., Галкин Р.А., Лебедева Е.А., Василькова О.Н., Чертищева А.А. Применение клинического калькулятора для определения темпа развития хронической болезни почек у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Наука и инновации в медицине. 2024;9(3):182-189.
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM629014>

Сведения об авторах

Первышин Н.А. — канд. мед. наук, врач-эндокринолог высшей категории, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9609-2725>

E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Булгакова С.В. — д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

E-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru

Галкин Р.А. — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии и хирургических болезней.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3665-3161>

E-mail: r.a.galkin@samsmu.ru

Лебедева Е.А. — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6494-3778>

E-mail: e.a.lebedeva@samsmu.ru

Василькова О.Н. — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней №1 с курсами эндокринологии и гематологии.

Заключение. Представленный калькулятор дает врачу возможность непосредственно в амбулаторных условиях выделить группу пациентов с риском быстрого прогрессирования ХБП.

Ключевые слова: пожилой возраст, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, калькулятор прогноза заболевания, амбулаторное лечение сахарного диабета 2 типа.

Конфликт интересов: не заявлен.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

E-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Чертищева А.А. — врач-эндокринолог.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1626-4110>

E-mail: a.a.tchertisheva@yandex.ru

Автор для переписки

Первышин Николай Александрович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет,

ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; АРМЭ — автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога; ДИ — доверительный интервал; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИДПП-4 — ингибиторы дипептидиллпептидазы 4 типа; ИМТ — индекс массы тела; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; ИС_СКФ — индекс снижения скорости клубочковой фильтрации; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОШ — отношение шансов; РАС — ренин-ангиотензиновая система; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СППВР — система поддержки принятия врачебных решений; СД — сахарный диабет; ФРСД — федеральный регистр больных сахарным диабетом; ХБП — хроническая болезнь почек; HbA1c — гликированный гемоглобин.

Получено: 12.03.2024

Одобрено: 19.06.2024

Опубликовано: 29.08.2024

■ INTRODUCTION

The steady increase in the number of senior and old people and the global aging of the population are among the most pressing medical and social problems of our time. According to the data of 2018, approx. 25.4% of the population in the Russian federation are aged over 60¹. Following the demographic forecast of the Federal State Statistics Service, in 20 years the number of people in Russia aged over 60 will reach 37.3 million people (26.9% of the population)². The increase in life expectancy affects the growth of various risk factors that aggravate the comorbid nature of the pathology, characteristic of this cohort of patients. [1]. A no less socially significant factor for the society is the prevalence of diabetes mellitus (DM) and its complications. As per the data of the Federal Diabetes Register (FDR), the total number of people with DM in the Russian Federation was over 4.96 million people (3.3% of the population of the country) as of January 1, 2023; among them the share of patients with type 2 DM is 92.3% (4.58 million people) [2]; and the share of senior patients in the type 2 DM cohort is 81.9% [3]. According to the results of the national epidemiological cross-sectional study NATION, the prevalence of DM in the cohort of senior patients is 6.72%, and the number of patients with non-diagnosed carbohydrate metabolism disorder reaches 6.05% [4]. This data sheds light on the real scale of the problem: over 12% of the population of senior people are highly likely to have some or other signs of disorders in the tolerance to carbohydrates or a manifested disease.

According to modern concepts, the main task of a physician in the treatment of diabetes is the active

identification and adequate treatment of chronic vascular complications, including diabetic renal disease [5] and related comorbidities: dyslipidemia, arterial hypertension (AH), atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) [6]. The damage to renal tissue in diabetes mellitus is assessed within the framework of the supranosological concept of chronic kidney disease (CKD), which is defined as damage to nephrons that persists for three months or more due to the action of various etiological factors. The anatomical and histological basis of the pathological process is the replacement of normal renal cells with fibrosis, which leads to nephrosclerosis and ultimately to a decrease in excretory function [7]. According to modern concepts, diabetic kidney disease develops in close relationship with cardiovascular manifestations and should be considered within the framework of the cardiorenal continuum [8–10].

A significant feature of CKD in senior patients is the heterogeneity of pathological factors that influence the rate of progression of the process, as well as comorbid pathology, characteristic of the clinical portrait of most geriatric patients [11].

The register nature is the essential feature of this study. The clinical information base was the local register of patients with type 2 DM in outpatient medical institutions of Samara collected by means of digital tools³. According to the International Register of Clinical Trials <https://clinicaltrials.gov/>, in the year 2023 over 450,000 clinical trials were registered worldwide (over 64,000 are currently selecting the participants), based on the data from various registers [12]. Observational registry studies have significant advantages over classical randomized

¹ Federal State Statistics Service. "Senior Generation. Demographic Indicators." URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13877>

² Update to the Demographic Forecast of the Federal State Statistics Service up to the year 2046. Rosstat, 2023. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/220709>

³ Pervyshin N.A., Zelenko L.S., Galkin R.A., Spivakov D.A. Endocrinologist's automated workplace for admission of patients with diabetes mellitus (ARME SD). Certificate of state registration of computer programs No. 2018619024 dated 27 July 2018. <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=644BF10A-C871-4BB6-8E1A-84CC2F818D58>

studies, since they allow for a one-time, broad coverage of a whole range of different risk factors in real clinical practice, as well as an objective assessment of their impact on the course and dynamics of the pathological process [13–15].

In most cases, the reference randomized design involves obtaining answers to one or two specific questions, assessing the effectiveness of a particular diagnostic or treatment method. For an elderly patient with concomitant diabetes, the polymorbid nature of the disease is almost a mandatory condition; the main disease is accompanied by hypertension, dyslipidemia and ASCVD that are closely associated with age. Identification of pathogenetic relationships and the mutual influence of many risk factors available to a doctor in a real outpatient setting on the dynamics of CKD development has become one of the main objectives of the presented work.

■ AIM

To develop an applied prognostic calculator for the rate of progression of CKD in elderly patients with type 2 diabetes mellitus, allowing to identify a group with a high rate of decline of GFR in the conditions of routine outpatient care.

In order to achieve this aim, the following tasks were identified.

1. Use regression analysis with the original diagnostic parameter RI_GFR^1 to evaluate clinical risk factors of fast progression of CKD in the cohort of senior patients with type 2 diabetes [16].

2. Conduct a comprehensive assessment of the significance of the influence of individual parameters of clinical status on the rate of progression of CKD in a cohort of senior patients with type 2 diabetes, and assign scores to the identified clinical predictors.

3. Build a ROC curve, estimate the AUX area, and create a classification matrix to assess the diagnostic significance of the proposed calculator.

■ MATERIAL AND METHODS

Survey Design. Observational cross-sectional survey of indicators of clinical status in the cohort of senior patients with type 2 diabetes.

Collection of primary medical information is performed in the computer software program “Endocrinologist’s Automated Workplace ARME 2.0” [17], which processes and stores primary medical data of patients in digital form during outpatient visit. To participate in the survey, 118 outpatient consultations of elderly patients with type 2 diabetes were selected, which were exported to an Excel spreadsheet.

For the purposes of the analysis, 69 indicators of clinical status from the formalized protocol matrix of ARME 2.0 were used [18]. These include quantitative indicators, e.g. anthropometric data, clinical and laboratory data (among them data of home-based self-monitoring of arterial hypertension, data of glycaemia self-monitoring

and its variability), history (including event occurrence dates), pharmacological data (insulin dose, Units; dose of antihyperglycaemic tabloids with percentage from maximum therapeutic dose; class and quantity of antihypertensive agents). Qualitative indicators include patient’s chronic complications of diabetes mellitus and concomitant conditions, their stage as identified using the standard AH risk scale, and others.

In the ARME, the outpatient consultation protocol is formed as a structured electronic medical document. The process of export to Excel is automated with the use of the Power Query tool, the text values from pre-set lists are converted and validated against the nominal and ordinal scales. The case history data is stored as quantitative data of event occurrence in years, secondary diagnoses, as qualitative (presence or absence) or nominal (stage of progression) indicators. In the same way, quantitative and qualitative indicators of pharmacological treatment are processed: insulin treatment with indication of dose and duration of treatment, oral antihyperglycaemic agents of certain types (sulphonylureas, biguanides, DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors with indication of percentage of the maximum dosage), antihypertensive agents from ACE inhibitor, RAS blockers, beta blockers, calcium channel antagonists, and diuretics.

Subject Group Characteristics. The survey subject is a cohort of senior patients with type 2 diabetes. The sample included 118 patients of the Caucasian race over 60 years of age, who were under dispensary observation with a diagnosis of type 2 diabetes in municipal medical organizations in Samara. Consent was received from all participants, all patients are registered in the FDR, the study is approved by the Ethics Commission of the Samara State medical University (Protocol No.199 dated April 3, 2019).

Inclusion criteria: patients with type 2 diabetes aged over 60, whose formalized consultation protocol contains data on levels of creatinine, HbA1c, glycaemia (laboratory and self-monitoring data), and at least 75% general clinical parameters used to analyze the results, GFR in the range of 15–120 ml/min/1.73m².

Exclusion criteria: presence of acute exacerbations of diabetes, exacerbation of comorbidities at the moment of consultation, presence of concomitant chronic pathology affecting the renal function (anemia, gouty arthritis), terminal stage of CKD (GFR <15 ml/min/1.73m²). The clinical characteristics of participants follow in **Table 1**.

Clinical methods. During an objective clinical examination of the study participants, a standard protocol for dispensary observation of a patient with type 2 diabetes was used including collection of complaints, determination of anthropometric parameters, measurement of the main hemodynamic indicators, auscultation of the circulatory and respiratory organs, abdominal palpation, determination of the characteristics of the pulse of the arteries of the lower extremities. The laboratory examination included determination of glycaemia, glycated hemoglobin (HbA1c), creatinine, and lipid profile.

¹ Pervyshin N.A. A way to determine the progression rate of chronic kidney disease in patient with type 2 diabetes using the diagnostic index of reduction of glomerular filtration rate. Patent for invention No. 2810369. Application: 2023113094 dated 21.05.2023; registration date: 27.12.2023. Bulletin No. 26. <https://www.fips.ru/cdfi/fips.dll/ru?ty=29&docid=2810369>

Subjects, n	118	
Sex (M/F), n (%)	31 (26%) / 87 (74%)	
Receiving insulin therapy, n (%)	102 (86%)	
Average age, years	67.98±5.96	67.0 [62.0; 71.25]
Duration of diabetes, years	12.37±8.08	11.0 [6.75; 15.0]
BMI, kg/m ²	31.34±5.23	31.2 [27.55; 33.60]
HbA1c, %	8.61±2.62	8.0 [7.00; 9.10]
delta HbA1c = X-TL, %	1.78±2.66	1.1 [0.30; 2.60]
Creatinine, umol/l	89.95±25.05	92.80 [80.00; 106.90]
GFR CKD-EPI (ml/min/1.73 m ²)	72.28±22.26	75.0 [53.0; 92.63]

Note: The data is presented as absolute and average values, and standard deviation

Примечания. Данные представлены в виде абсолютных и средних значений, стандартного отклонения.

Table 1. Clinical characteristics of participants in the CKD study in type 2 diabetes

Таблица 1. Клиническая характеристика участников исследования ХБП при СД 2 типа

Blood sampling required an exposure of at least 8 hours after the last meal, and was performed in the morning on an empty stomach. The level of glycated hemoglobin was determined by ion-exchange chromatography with an automatic biochemical analyzer using a standardized method. The GFR value was calculated in the medical decision-making module of the ARME automatically using the CKD-EPI formula.

Statistical analysis of data. To export the primary material from the ARME database to the Microsoft Excel file, an original query script was developed. During the export process, the values of the text fields on drug therapy are validated against nominal scales according to the drug class.

The software used for the statistical analysis was SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

When checking the normality of the distribution of quantitative characteristics, a graphoanalytical method was used, which involves visual analysis of distribution histograms, as well as the determination of the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov criteria with the Lilliefors correction. Both parametric and non-parametric analysis methods were applied. Descriptive statistics for quantitative characteristics are presented as mean and standard deviation ($M \pm SD$) or, in case of large deviations from normality, as median and quartiles [$Me (Q1; Q3)$]. Nominal features were pre-coded with numbers and assigned appropriate labels, values are presented as the number of observations and percentage of the group size. Mann-Whitney, Student's tests, one-way ANOVA and Kruskal-Wallis analysis were used to compare quantitative features in groups. The frequencies of nominal features were compared with each other by calculating the Pearson Chi-square (χ^2) test and the two-tailed Fisher test. The strength of the relationships between clinical status indicators was determined using Spearman rank correlations for quantitative features and Kendall correlation (tau) for pairs of features on an ordinal and quantitative scale. Univariate logistic regression was used to quantify the contribution of individual clinical status indicators to the risk of rapid progression of CKD. The odds ratio was calculated (OR), 95% confidence intervals (95% CI), significance of differences (p).

For all types of analysis, results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Concept of RI_GFR. To assess the rate of progression of CKD in diabetes mellitus in a quantitative manner, the Department of Endocrinology and Geriatrics of Samara State Medical University proposed and developed the concept of reduction index in glomerular filtration rate¹ that is based on certain assumptions and has certain limitations in application. Firstly, it is assumed that the development of CKD in diabetes mellitus is irreversible and progressive; in a particular patient, the rate of progression of the pathology has a linear characteristic and is determined by a decrease in GFR with each year of the course of diabetes mellitus. Secondly, it is assumed that the duration of diabetes mellitus corresponds to the difference between the date of consultation and the date of registration of the patient with a verified diagnosis of diabetes mellitus. Moreover, in most real clinical situations, the diagnosis of diabetes is established much later than the pathogenetic processes associated with chronic hyperglycemia begin in the patient's body [4]. Thirdly, it is assumed that the initial GFR before the manifestation of diabetes in a particular patient was greater than or equal to 90 ml/min/1.73m².

Subject to the above conditions, the RI_GFR may be calculated as follows:

$$\text{Reduction index of GFR (RI_GFR)} = (90 - X) / \text{number of years of diabetes,}$$

where X is the GFR value at the moment of consultation, 90 ml/min/1.73m² is the threshold value of the normal GFR.

Despite the fact that RI_GFR is a 'momentary' value, i.e. its calculation involves the GFR at a certain time in the course of progression of the diabetes, this parameter is a tool that allows us to give an objective quantitative characteristic of the rate of progression of CKD. The study of its associations with the parameters of the clinical status of patients allows identification of the factors that influence the dynamics of the pathological process.

RESULTS AND DISCUSSION

In the initial stages of the study, associations between clinical status indicators and RI_GFR were examined using correlation analysis [19]. Taking into account the identified relationships, an analysis of the significance of differences in parallel groups of different RI_GFR was performed with separation at the threshold value of 3.83 ml/min/1.73m² per year (upper quartile of the parameter distribution). While dividing the sample into groups of "Slow reduction of GFR" ($RI_GFR \leq 3.83$ ml/min/1.73m² per year) and "Fast reduction of GFR" ($RI_GFR > 3.83$ ml/min/1.73m² per year) certain parameters were found demonstrating significant ($p < 0.01$) differences: the patient's body mass index (BMI), glycaemia level as identified in the laboratory, duration of diabetes in years, amount of insulin received in units, amount of tabloid sulfonylurea drugs in per cent of

¹ Pervyshin N.A. A way to determine the progression rate of chronic kidney disease in patient with type 2 diabetes using the diagnostic index of reduction of glomerular filtration rate. Patent for invention No. 2810369. Application: 2023113094 dated 21.05.2023; registration date: 27.12.2023. Bulletin No. 26. <https://www.fips.ru/cdfi/fips.dll/ru?ty=29&docid=2810369>

Predictor	Degrees	OR, (95% CI)	P	b
Concomitant obesity	No/Yes	0,309 (0,104-0,915)	0,034*	-0,12
Duration of diabetes at the moment of consultation	Reference: 10+ years	1,00	1,000	0,00
	from 0 to 4.9 years / reference	110,00 (11,59-1043,94)	<0,001**	0,47
	from 5 to 9.9 years / reference	6,60 (1,21-36,10)	0,029*	0,12
Duration of insulin therapy	Reference: 5+ years	1,00	1,000	0,00
	from 0 to 4.9 years / reference	9,43 (1,99-44,59)	0,005**	0,22
Pulse of a. tibialis posterior	No/Yes	0,22 (0,06-0,84)	0,027*	-0,15
Severe stage of polyneuropathy	No/Yes	12,75 (1,03-157,14)	0,047*	-0,26
Sulfonylurea	No/Yes	4,82 (1,58-14,66)	0,006**	0,16
AH risk group IV	Yes / No	0,09 (0,02-0,45)	0,003**	-0,24
Number of anti-hypertension agents	1 agent / 2+ agents	0,19 (0,05-0,74)	0,016*	-0,16

Notes. OR – odds ratio; CI – confidence interval; b – regression factor; p – variance significance; * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$.

Примечания. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; b – коэффициент регрессии; p – значимость различий; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Table 2. The contribution of individual indicators of the clinical status to the rate of GFR decrease in the allocation of subgroups of nominal signs

Таблица 2. Вклад отдельных показателей клинического статуса в темп снижения СКФ при выделении подгрупп номинальных признаков

the maximum therapeutic dosage. The duration of the period during which the patient received insulin demonstrated an average level of significance ($p < 0.05$).

At the next stage, in order to determine the extent of influence of the identified clinical signs on the rate of decrease in GFR, a logistic regression analysis was performed. Evaluations were made of the odds ratio (OR), 95% of the confidence interval (95% CI), and their significance in the groups of fast and slow GFR reduction, which made it possible to identify diagnostically significant predictors of CKD progression in a cohort of senior patients with type 2 diabetes. These predictors included the following: minimum glycemic level in self-monitoring, duration of the diabetes, inclusion in group IV AH risk and treatment with sulfonylurea drugs (only the pharmacological class of the drug was considered without group specification), BMI, diagnosis of obesity, creatinine and glycaemia levels at admission, duration of insulin therapy, ankle artery pulse characteristics, treatment with calcium antagonists and complex AH treatment (with two or more anti-hypertension agents).

The logical continuation of the regression analysis was the development of a practical prognosis calculator to assess progress of CKD in senior patients with type 2 diabetes. For the sake of clarity and ease of use in clinical practice, quantitative variables are divided into subgroups of nominal features, one of which is taken as a reference (**Table 2**).

The selection of predictors for the calculator was carried out on the basis of a comprehensive assessment of clinical and statistical significance performed in the previous stages, taking into account the confounding effect (e.g., for the variables $BMI \geq 25$ and the diagnosis of obesity). The

Factor	Degrees	Score
Concomitant obesity	No	4
	Yes	2
Duration of diabetes at the moment of consultation	from 0 to 4.9 years	14
	from 5 to 9.9 years	8
	10+ years	4
Duration of insulin therapy	from 0 to 4.9 years	8
	5+ years	4
Pulse of a. tibialis posterior	No	4
	Yes	1
Severe stage of polyneuropathy	No	4
	Yes	9
Sulfonylurea	No	4
	Yes	7
AH risk group IV	No	4
	Yes	0
Number of anti-hypertension agents	1 agent	4
	2+ agents	1

Table 3. Score values of the "Clinical calculator for the prognosis of rapid progression of CKD in elderly patients with type 2 diabetes"

Таблица 3. Значения баллов «Клинического калькулятора прогноза быстрого прогрессирования ХБП у пожилых пациентов с СД 2 типа»

numerical value of the points for each of the predictors was assigned taking into account the value of the regression coefficient (**Table 3**).

When determining the total score in a specific patient with type 2 diabetes, the obtained value corresponds to the personal risk of progression of CKD with $RI_GFR > 3.83$ ml/min/1.73m² per year. The scale characteristics are as follows: limits from 20 (lower score) to 54 (upper score); with the condition of the binary prognosis function ('fast' or 'slow' progress of CKD) the cut-off score of 33 points is of significance; once it is exceeded, the risk of fast CKD progress is considered high.

To assess the diagnostic significance of the calculator, an analysis of the histogram of the distribution of outcomes depending on the total score was performed. (**Fig. 1**).

The analysis of the above diagram clearly demonstrates a clear division of groups of fast and slow progression of CKD at the level of the selected cut-off point.

In the assessment of the area under the ROC curve (AUC) the value of 0.89 (0.80; 0.99) $p < 0.001$ was obtained, which confirms the high diagnostic significance of the proposed calculator. The ratio of acceptable sensitivity parameters is associated with keeping a sufficiently high specificity, which forms a characteristic step shape of the curve (**Fig. 2**).

The parameters of the classification matrix of the calculator at the total score of 33 follow in **Table 4**.

The number of correctly identified patients with a high risk of CKD progression among senior patients with the true value of $RI_GFR > 3.83$ ml/min/1.73m² per year was 17 out of 21 (Se = 81%); the number of patients with the truly high RI_GFR among all predicted with the model was 17 out of 22 (positive predictive value, PPV = 77%). The number of correctly identified negative results ($RI_GFR \leq 3.83$ ml/min/1.73m²) was 53 out of 58 (Sp = 91%); the number of patients with the truly low RI_GFR among all predicted with the model was 53 out of 57 (negative predictive value, NPV = 93%). The accuracy of the mathematical model of the calculator was 89%.

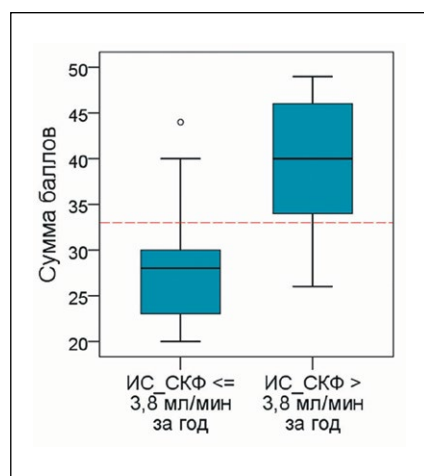


Figure 1. Histogram of the distribution of outcomes from the GFR_RI with a threshold value.

Рисунок 1. Гистограмма распределения исходов ИС_СКФ с пороговым значением.

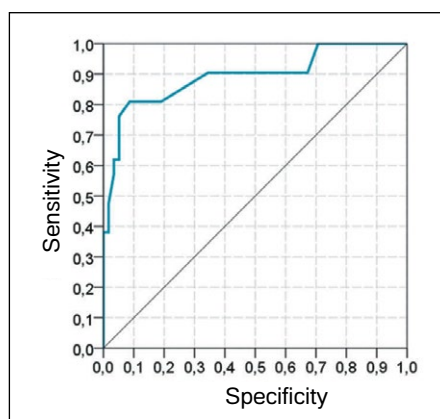


Figure 2. The characteristic (ROC) curve of the "Clinical calculator for the prognosis of rapid progression of CKD in elderly patients with type 2 diabetes".

Рисунок 2. Характеристическая (ROC) кривая «Клинического калькулятора прогноза быстрого прогрессирования ХБП у пожилых пациентов с СД 2 типа».



Figure 3. QR code of the "Clinical calculator for the prognosis of rapid progression of CKD in elderly patients with type 2 diabetes".

Рисунок 3. QR-код «Клинического калькулятора прогноза быстрого прогрессирования ХБП у пожилых пациентов с СД 2 типа».

The calculator is written in JavaScript, HTML, and CSS; the size of the program code is 13.7 kilobytes. There are no specific requirements as to hardware and software; the program is functional on any personal computer or mobile device with any installed web browser (Google Chrome, Yandex, etc.) running on any supported operating system. The computer program is available for doctors at the following URL

https://кафэндгер.рф/Клинические_калькуляторы/Геронтология/Риск_быстрого_прогрессирования_ХБП/QR-код.png or QR code (Fig. 3).

The calculator accuracy is determined by testing against clinical cases from routine laboratory practice. A random patient was selected from the general sample of XXX1949, age: 73, concomitant diagnosis: obesity (BMI 34 kg/m²) (2 points), duration of diabetes: 7 years (8 points), no insulin therapy (8 points), preserved pulse on ankle artery (1 point), no severe manifestations of diabetic polyneuropathy (4 points), receiving therapy with sulphonyl urea agents (7 points), no high risk of hypertension (4 points), receiving complex anti-hypertension therapy with agents of two different classes (1 point). The total score for the patient was 35 points allowing for a poor prognosis of CKD with RI_GFR over 3.83 ml/min/1.73m² per year.

The applied use of the calculator in everyday clinical practice is possible in two variants. In the first scenario of

a conventional patient admission, when the consultation protocol is filled out on paper, the doctor may enter the values of eight independent initial indicators into any personal computer or mobile phone with the installed program and clarify the risk of a high rate of progression of CKD in the patient. In the second scenario, when clinical work involves digital tools (e.g. ARME 2.0 software suite developed at the department of endocrinology and geriatrics of SSMU), the patient's initial medical data is stored and systematized in electronic form at the moment of admission. Since all independent variables used in the calculator are included in the standard of dispensary observation of a patient with diabetes, no additional work time is required from the doctor to enter specific parameters. In this case, the calculator determines the risk of rapid progression of CKD automatically and displays prompts for determining the regulations for dispensary observation and forming a trajectory of pharmacological treatment.

CONCLUSIONS

1. The registry study allowed an evaluation of the complex influence of multiple comorbid factors on the progression of CKD in old age in patients with type 2 diabetes, and provided a more detailed and accurate understanding of the patterns of development of diabetic kidney disease associated with age.

2. The use of a prognostic calculator for rapid progression of CKD in elderly patients with type 2 diabetes in a routine outpatient setting allows the physician to identify patients at risk of a high rate of decline in GFR, which is important for optimizing dispensary monitoring measures and timely prescription of medications with proven nephroprotective properties. ■

		Predicted RI_GFR		% of true values
		RI_GFR ≤ 3.83 ml/min/1.73m ² per year	RI_GFR > 3.83 ml/min/1.73m ² per year	
Observed RI_GFR	RI_GFR ≤ 3.83 ml/min/1.73m ² per year	53	5	Sp=91%
	RI_GFR > 3.83 ml/min/1.73m ² per year	4	17	Se=81%
Total, %		NPV=93%	PPV=77%	89%

Table 4. Classification matrix of the "Clinical calculator for the prognosis of rapid progression of CKD in elderly patients with type 2 diabetes"

Таблица 4. Матрица классификации «Клинического калькулятора прогноза быстрого прогрессирования ХБП у пожилых пациентов с СД 2 типа»

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Протокол №199 от 3 апреля 2019 г.	Ethical expertise. Protocol No. 199 dated April 3, 2019.
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Первышин Н.А. – идея, дизайн исследования, сбор материала, статистический анализ. Булгакова С.В., Василькова О.Н., Лебедева Е.А. – общая концепция, обсуждение и клиническое обоснование результатов. Галкин Р.А. – обсуждение и клиническое обоснование результатов, формулировка выводов. Чертищева А.А. – обработка первичного клинического материала, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. Pervyshin N.A. – idea, research design, material collection, statistical analysis. Bulgakova S.V., Lebedeva E.A., Vasilkova O.N. – general concept, discussion and clinical justification of the results. Galkin R.A. – discussion and clinical justification of the results, formulation of conclusions. Chertischeva A.A. – processing of primary clinical material, writing the text. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Anisimov VN, Serpov VYu, Finagentov AV, Khavinson VKh. A new stage of development of gerontology and geriatrics in Russia: problems of creation of a geriatric care system. Part 2. The structure of the system, scientific approach. *Advances in gerontology*. 2017;30(4):486-97. [Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 2. Структура системы, научный подход. *Успехи геронтологии*. 2017;30(4):486-97].
URL: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2017-30-04.pdf
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-123].
DOI: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-211. [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в РФ: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-221].
DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
- Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. [Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-112].
DOI: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
- Demidova TYu, Zenina SG. New accents in type 2 diabetes mellitus management: early prevention of cardiorenal complications. *Therapy*. 2020;6(8):55-63. [Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Новые акценты в управлении сахарным диабетом 2 типа: ранняя профилактика кардиоренальных осложнений. *Терапия*. 2020;6(8):55-63].
DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.8.55-63>

- IDF Working Group. Managing older people with Type 2 Diabetes. Global Guideline. Brussels: International Diabetes Federation, 2013. URL: <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-48.pdf>
- Clinical guidelines "Chronic kidney disease (CKD)". Association of nephrologists, 2021. (In Russ.). [Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)». Ассоциация нефрологов, 2021 г.].
URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2
- Boerrigter G, Lapp H, Burnett JC. Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(191):485-506.
DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_21
- Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):5-22. [Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(1):5-22].
DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22>
- Calvo-Hueros J, Martín-Hidalgo-Barquero M, Morales-Gabardino J, Buitrago F. Chronic kidney disease prevalence and cardiovascular risk in a cohort of patients with type 2 diabetes followed for 10 years in Badajoz (Spain). An observational study. *Primary Care Diabetes*. 2021;15(2):391-396.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.11.015>
- Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Functional status of an elderly patient with diabetes. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):31-35. [Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Функциональный статус пожилого пациента с сахарным диабетом. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):31-35.].
DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.4.200156>
- Carstensen B, Borch-Johnsen K. Register-based studies of diabetes. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2011;39(7):175-179.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1403494811404279>
- Martsevich SYu, Drozdova LYu, Kutishenko NP, Ginzburg ML. Using Registers to Study Effectiveness and Safety of Drugs. *The Clinician*. 2012;6(3-4):4-9. [Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Использование регистров для изучения эффективности и безопасности лекарственных средств. *Клиницист*. 2012;6(3-4):4-9].
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2012-3-4-4-9>

14. Schastlivtsev IV, Navasardyan AR, Lobastov KV. Registers, Their Place in Scientific Hierarchy and Clinical Significance on the Example of the RIETE Register. *Journal of Venous Disorders*. 2022;16(3):227-237. [Счастливцев И.В., Навасардян А.Р., Лобастов К.В. Регистры, их место в иерархии исследований и значение для клинициста на примере регистра RIETE. *Флебология*. 2022;16(3):227-237]. DOI: <https://doi.org/10.17116/flebo202216031227>
15. Varnum C, Pedersen AB, Gundtoft PH, Overgaard S. The what, when and how of orthopaedic registers: an introduction into register-based research. *EFORT Open Rev*. 2019;4(6):337-343. DOI: <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180097>
16. Pervyshin NA. A diagnostic criterion for the dynamics of chronic kidney disease in patients with diabetes. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2023;23(1):65-72. [Первышин Н.А. Диагностический критерий динамики прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):65-72]. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2023.23.1.65-72>
17. Pervyshin NA, Lebedeva IV, Lebedeva EA. Outpatient care formalization and informatization for patients with diabetes mellitus. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(3):14-21. [Первышин Н.А., Лебедева И.В., Лебедева Е.А. Формализация и информатизация амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом. *Профилактическая медицина*. 2021;24(3):14-21]. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20212403114>
18. Pervyshin NA, Galkin RA. A formalized protocol for a diabetic outpatient visit to the endocrinologist. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(6):87-92. [Первышин Н.А., Галкин Р.А. Формализованный протокол амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом врачом-эндокринологом. *Профилактическая медицина*. 2018;21(6):87-92]. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20182106187>
19. Pervyshin NA, Bulgakova SV, Komarova MV, et al. Assessment of the progression dynamics of chronic kidney. *Advances in gerontology*. 2023;36(3):368-374. [Первышин Н.А., Булгакова С.В., Комарова М.В., и др. Анализ темпа прогрессирования хронической болезни почек у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Успехи геронтологии*. 2023;36(3):368-374]. DOI: <https://doi.org/10.34922/AE.2023.36.3.011>

Оригинальное исследование | Original study article
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM634388>

 This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Bradysystole in permanent atrial fibrillation: clinical importance and modeling in experiment

Olga A. Germanova¹, Yurii V. Shchukin¹, Giuseppe Galati^{1, 2}, Roberto Enrico Franco Pedretti^{2, 3}

¹Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

²I.R.C.C.S. Ospedale Multimedica – Cardiovascular Scientific Institute (Milan, Italy)

³University of Milano Bicocca (Milan, Italy)

Abstract

Aim – to determine additional risks of developing arterial thrombotic and thromboembolic complications in bradysystolic AF and substantiate the results using modeling of intra-arterial hemodynamics.

Material and methods. A single-center prospective study involving 252 patients: 146 in the main group, 106 in the control group. The main group was divided into 2 subgroups: 1A subgroup RR ECG interval <1.5 seconds; 2B subgroup RR ≥ 1.5 seconds. A comprehensive examination of the patients was carried out. The second stage is prospective comprising an analysis of the development of arterial thrombotic and thromboembolic complications over 1 year. Experimental modeling was carried out using the "Device for simulating intra-arterial circulation".

Results. Thrombotic and thromboembolic complications were more common in subgroup 1B (OR=8.287 (2.287; 30.040); z=3.219; p=0.001). When analyzing the main parameters of the hemodynamics of the main arteries, the first pulse wave, coming after a long pause of 1.5 seconds or more in AF, was accompanied by a statistically significant increase in all of analyzed parameters. In the

experiment, when simulating AF, the intensity of the mechanical impact of the free end of the thread on the wall of the rotameter was maximum when the pause between pulse waves was 1.5 seconds or more (9.70 ± 2.52 mm). At this moment, the piezocrystalline pressure sensor recorded the maximum increase in pressure inside the rotameter tube by an average of 56%.

Conclusions. Bradysystole in AF is associated with a significantly higher likelihood of developing long-term thromboembolic events. The first pulse wave, coming after a long pause between ventricular contractions during AF, leads to a significant increase in the main parameters of the hemodynamics of the main arteries (linear velocity of blood flow, volumetric blood flow). When monitoring heart rate in AF, it is necessary to avoid bradysystole with pauses between ventricular contractions of 1.5 seconds or more, due to a higher risk of stroke, myocardial infarction, and distal arterial embolism in other vascular regions.

Keywords: atrial fibrillation, bradysystole, intra-arterial hemodynamics.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Germanova OA, Shchukin YuV, Galati G, Pedretti REF. Bradysystole in permanent atrial fibrillation: clinical importance and modeling in experiment. *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(3):190-196.
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM634388>

Information about authors

Olga A. Germanova – PhD, Associate professor, Director of International Centre for Education and Research in Cardiovascular Pathology and Cardiovisualization.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4833-4563>
E-mail: o.a.germanova@samsmu.ru

Yurii V. Shchukin – PhD, MD, Professor, Professor of the Department of propedeutical therapy.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0387-8356>
E-mail: yu.v.shchukin@samsmu.ru

Giuseppe Galati – Senior consultant cardiologist – heart failure and cardiomyopathies specialist at the Division of Cardiology, Cardiovascular Department; Senior researcher

at the International Centre for Education and Research in Cardiovascular Pathology and Cardiovisualization.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8001-1249>

E-mail: giuseppe.galati5@gmail.com

Roberto Enrico Franco Pedretti – MD, Associate professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1789-8657>

E-mail: robertofrancoenrico.pedretti@multimedica.it

Corresponding Author

Olga A. Germanova
Address: Samara State Medical University,
20 Gagarina st., Samara, Russia, 443079.
E-mail: o.a.germanova@samsmu.ru

Received: 17.07.2024

Received: 26.08.2024

Published: 30.08.2024

Брадисистолия при фибрилляции предсердий: клиническое значение и моделирование в эксперименте

О.А. Германова¹, Ю.В. Щукин¹, Дж. Галати^{1, 2}, Р.Э.Ф. Педретти^{2, 3}

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Российская Федерация)

²Институт научных исследований сердечно-сосудистых заболеваний «Мультимедика» (Милан, Италия)

³Университет Милано Бикокка (Милан, Италия)

Аннотация

Цель – определить дополнительные риски развития артериальных тромботических и тромбоэмболических осложнений при брадисистолической фибрилляции предсердий (ФП) и обосновать результаты с помощью моделирования внутриартериальной гемодинамики.

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование с участием 252 пациентов: 146 человек – основная группа, 106 человек – группа контроля. Основная группа была разделена на две подгруппы: 1А подгруппа – RR интервал ЭКГ <1,5 сек; 2Б подгруппа –

RR ≥ 1,5 сек. На данном этапе проводилось комплексное обследование больных. Второй этап – проспективный: анализ развития артериальных тромботических и тромбоэмболических осложнений в течение 1 года. Экспериментальное моделирование проводилось с применением «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения».

Результаты. Тромботические и тромбоэмболические осложнения чаще встречались в 1Б подгруппе (ОШ=8,287 (2,287; 30,040); z=3,219; p=0,001). При анализе основных параметров гемодинамики магистральных арте-

рий первая пульсовая волна, идущая после длительной паузы 1,5 секунды и более при ФП, сопровождалась статистически достоверным возрастанием всех анализируемых параметров. В эксперименте при имитации ФП интенсивность механического воздействия свободного конца нити на стенку ротаметра была максимальной в случае, когда пауза между пульсовыми волнами составляла 1,5 секунды и более ($9,70 \pm 2,52$ мм). В этот момент пьезокристаллический датчик давления фиксировал максимальный прирост давления внутри трубки ротаметра в среднем на 56%.

Выводы. Брадисистолия при ФП ассоциирована с достоверно более высокой вероятностью развития отдаленных тромбоэмболических событий. Первая пульсовая волна, идущая после длительной паузы между

сокращением желудочков при ФП, приводит к достоверному увеличению основных параметров гемодинамики магистральных артерий (линейной скорости кровотока, объемного кровотока). При контроле ЧСС при ФП необходимо избегать брадисистолии с появлением пауз между сокращением желудочков 1,5 секунды и более в связи с более высоким риском развития инсульта, инфаркта миокарда, дистальных артериальных эмболий в других сосудистых регионах.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, брадисистолия, внутриартериальная гемодинамика.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Германова О.А., Щукин Ю.В., Галати Дж., Педретти Р.Э.Ф. **Брадисистолия при фибрилляции предсердий: клиническое значение и моделирование в эксперименте.** Наука и инновации в медицине. 2024;9(3):190-196. DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM634388>

Сведения об авторах

Германова О.А. — канд. мед. наук, доцент, директор МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4833-4563>

E-mail: o.a.germanova@samsmu.ru

Щукин Ю.В. — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0387-8356>

E-mail: yu.v.shchukin@samsmu.ru

Галати Дж. — старший консультант-кардиолог — специалист по сердечной недостаточности и кардиомиопатиям отделения кардиологии сердечно-сосудистого отделения; главный специалист МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8001-1249>

E-mail: giuseppe.galat5@gmail.com

Педретти Р.Э.Ф. — доктор медицины, ассоциированный профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1789-8657>

E-mail: robertofrancoenrico.pedretti@multimedica.it

Список сокращений

ИМ — инфаркт миокарда; УЗДГ — ультразвуковая доплерография;

ФП — фибрилляция предсердий; ЧСС — частота сердечных сокращений;

ЭКГ — электрокардиография; ЭхоКГ — эхокардиография.

Автор для переписки

Германова Ольга Андреевна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Гагарина, 20, г. Самара, Россия, 443079.

E-mail: o.a.germanova@samsmu.ru

Получено: 17.07.2024

Одобрено: 26.08.2024

Опубликовано: 30.08.2024

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is one of the prevalent heart beat disorders in the population. According to the 2023 data of the American Heart Association, the rate of AF cases in Russia is 119–143 per 100,000 people [1]. With age, this rhythm disorder occurs more often, and the vast majority of patients are men. Racial differences in the frequency of occurrence indicate a predominant incidence among the white population. AF is associated with 1.6-2 times elevated risk of mortality, predominantly in women [2, 3]. AF is a proven risk factor for many vascular complications. With AF, the risk of stroke development increases by 2.4 times [3], cognitive disorders and dementia, by 1.5 times [4], sudden death, by 2 times [5], myocardial infarction, by 1.5 times [6], and heart failure, by 5 times [3]. A number of studies have noted an increased likelihood of paroxysmal AF if the average heart rate decreases to less than 65 beats per minute at rest [7].

Validated scales are most widely used to assess the risk of stroke in AF: CHA2DS2-VASc [8], ATRIA [9], GARFIELD [10]. Among the factors taken into account when using these scales, the average ventricular rate in AF is not included. However, clinical recommendations make it a point that the absolute risk associated with the same calculated score on the CHA2DS2-VASc scale has a broad variation in the population; however, placing an individual in a high-risk category indicates a higher likelihood of developing a stroke [11]. The scales ATRIA and GARFIELD-AF that were proposed later, demonstrated better results in terms of statistical evaluation of the quality of their diagnostics, yet a detailed and large-scale assessment of their forecasting effectiveness has not yet been carried out [12].

Control of heart rate (HR) in AF is vital in long-term prognosis of this pathology. Thus, the HOT CAFE study (How to Treat Chronic Atrial Fibrillation) mentioned that the strategy of HR control was comparable with cardioversion or

anti-arrhythmic therapy in endpoints of all-cause mortality, rate of thromboembolic events and major bleeding (OR=1.98 [95% CI=0.28-22.3]; P>0.71) [13]. A meta-analysis of randomized clinical trials showed that the HR control and treatment strategies were comparable in the values of total mortality and cardiovascular mortality, as well as stroke mortality [14]. The RACE II study identified that reaching the HR<110 or <80 beats per minute with AF did not affect the morbidity and mortality from cardiovascular diseases [15]. The results of ORBIT-AF study showed that the increase of HR with AF was associated with the growth of total mortality and development of heart failure [16, 17]. Conflicting data were obtained in the studies of HR control strategies in patients with chronic heart failure with preserved or reduced ejection fraction. [18, 19]. Numerous studies have shown that heart rate control in AF was associated with improvement in clinical symptoms and quality of life [20, 21].

In this case, heart rate control in AF is understood as a decrease in the average heart rate in the presence of tachysystole, but the lower limit of heart rate has not yet been designated. Moreover, none of the existing scales for predicting remote vascular complications in AF indicate bradysystole as an additional risk predictor.

AIM

Determine additional risks of developing arterial thrombotic and thromboembolic complications in bradystolic AF and to substantiate the results using intra-arterial hemodynamic modeling.

MATERIAL AND METHODS

A single-center prospective study was conducted involving 252 patients, of which 146 people were included in the main group, and 106 people made up the control group.

Inclusion criteria for the main group: age of 18 and above; constant form AF; signed informed consent to participate in the study.

Inclusion criteria for the control group: age of 18 and above; no AF, premature ventricular contraction (PVC) at least 700 per day.

Exclusion criteria: persistent arterial hypertension with arteriab blood pressure above 160 and 100 mmHg; hereditary hypercholesterolemia; chronic kidney disease with glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min; NYHA class III and more severe chronic heart failure; chronic foci of infection of any localization; intracardiac thrombus detected during examination; implanted artificial heart valve; moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease; history of myocardial infarction (MI), acute cerebrovascular accident (ACVA) or transient ischemic attack (TIA) less than 1 year ago; hematological diseases, including those associated with hypercoagulability syndrome; diagnosed aneurysm of the aorta or left ventricular apex; valvular AF; obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities above stage I according to Fontaine-Pokrovsky; hemodynamically significant stenosis of the carotid bifurcation; cardiomyopathy. Thus, at the stage of patient selection for the study, the majority of the main causes of possible arterial thromboembolic complications were included in the exclusion criteria.

The main group was divided into two subgroups depending on the maximum duration of the R-R interval on the ECG during AF: subgroup 1A, RR<1.5 s.; subgroup 2B, RR≥1.5 s.

At the first stage of the study, a comprehensive examination of patients was carried out, which included standard laboratory (including determination of lipidogram) and instrumental research methods. The instrumental methods included transthoracic and transesophageal echocardiography (EchoCG), daily Holter ECG monitoring, stress echoCG with a drug test or physical exercise; ultrasound Doppler examination of the brachiocephalic arteries (BCA USDG), USDG of the arteries of the lower extremities, USDG of the renal arteries and abdominal aorta.

The second stage of the study was prospective. An analysis of the development of arterial thrombotic and thromboembolic complications (stroke, myocardial infarction or distal arterial embolism of other localizations) was conducted within 1 year from the start of observation. The fact of complications was clarified by questioning patients after 6 and 12 months from the first visit.

The experimental modeling of intra-arterial processes during AF was performed with the use of the original "Device for modeling intra-arterial circulation" (utility model patent RU202780U1 dated 03.05.2021) (**Fig. 1**).

The utility model comprises a transparent rotameter tube that narrow from the inlet to the outlet and that is mounted with fixtures on a horizontal surface. Elastic silicone tubes, intake and outgoing, are attached to the inlet and outlet of the rotameter to ensure intake and draw-off of the fluid. The fluid use is water-based glycerin solution in the concentration matching the viscosity of whole human blood. A closed loop is created. The fluid is brought into motion by means of electrical pump with a valve that



Figure 1. "Device for modeling intra-arterial circulation".

Рисунок 1. «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения».

models the regular heart beat and its disorders, the AF, with various maximum intervals between the pulse waves (<1.5 and ≥1.5 s). From the inlet aperture of the rotameter, a nozzle is mounted that allows introduction of a piezoelectric pressure sensor inside the device (response speed of 1.3), and another indicator, a thread 2.5 cm long.

The analysis and generalization of the results obtained were carried out using the principles of evidence-based medicine. The patients included in the study signed an informed consent form. The protocol was approved by the local ethics committee. In the statistical analysis, first, normality of distribution of

Parameter	Category	Subgroup			Statistics
			1B n=72	Control n=106	
Age, years, median (SD) ¹		63,6 (7,2)	63,9 (7,4)	61,7 (8,1)	p = 0,102 F = 2,302
Sex, n (%) ²	M	38 (51,4)	38 (52,8)	54 (50,9)	p = 0,970 df = 2 χ ² = 0,060
	F	36 (48,7)	34 (47,2)	52 (49,1)	
Body mass index, median (Q1, Q3) ³		28 (23,3; 31)	28 (25; 31,3)	27 (23,3; 30)	p = 0,409 H = 1,789
Arterial hypertension, n (%) ²	No	4 (5,4)	6 (8,3)	7 (6,6)	p = 0,973 df = 4 χ ² = 0,507
	Grade 1	31 (41,9)	2 (40,3)	44 (41,5)	
	Grade 2	39 (52,7)	37 (51,4)	55 (51,9)	
Type 2 diabetes mellitus, n (%) ²		8 (10,8)	8 (11,1)	18 (17,0)	χ ² = 1,911 df = 2 p = 0,385
Chronic obstructive pulmonary disease, mild, n (%) ²		15 (20,3)	14 (19,4)	17 (16,0)	p = 0,734 df = 2 χ ² = 0,619
Chronic heart failure: NYHA I, n (%) ²		43 (58,1)	39 (54,2)	61 (57,6)	p = 0,870 df = 2 χ ² = 0,279
Chronic heart failure: NYHA II, n (%) ²		31 (41,9)	33 (45,8)	45 (42,5)	
Stable effort angina, n (%) ²	No	12 (16,2)	10 (13,9)	18 (17,0)	p = 0,904 df = 4 χ ² = 1,041
	Func. cl. I	35 (47,3)	34 (47,2)	54 (50,9)	
	Func. Cl. II	27 (36,5)	28 (38,9)	34 (32,1)	
Chronic kidney disease, n (%) ²	No	56 (75,7)	57 (79,2)	82 (77,4)	p = 0,976 df = 4 χ ² = 0,471
	Grade 1	10 (13,5)	9 (12,5)	15 (14,2)	
	Grade 2	8 (10,8)	6 (8,3)	9 (8,5)	
History of ACVA or TIA, n (%) ²		5 (6,8)	4 (5,6)	7 (6,6)	p = 0,947 df = 2 χ ² = 0,108
History of MI, n (%) ²		15 (20,3)	14 (19,4)	21 (19,8)	p = 0,992 df = 2 χ ² = 0,016
History of distal arterial emboli, n (%) ²		1 (1,4)	0 (0)	1 (0,9)	p = 0,638 df = 2 χ ² = 0,899

Notes.¹ 1-factor ANOVA; ² χ²-Pearson's test; ³ Kruskal-Wallis test

Примечания.¹ 1-факторная ANOVA; ² χ²-тест Пирсона; ³ Критерий Краскела – Уоллиса.

Table 1. Clinical characteristics of the patients included in research

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование

Complication	Subgroup			P
	1A n=74	1B n=72	Control n=106	
MI during 1 year, n (%)	2 (2,7)	4 (5,6)	2 (1,9)	0,348
ACVA during 1 year, n (%)	2 (2,7)	8 (11,1)	1 (0,9)	0,005
Distal arterial emboli during 1 year, n (%)	1 (1,4)	2 (2,8)	0 (0)	0,119
Any complication during 1 year, n (%)	5 (6,8)	14 (19,4)	3 (2,8)	<0,001

Table 2. Complications during 1 year.

Таблица 2. Осложнения в течение 1 года.

each parameter was evaluated. If normality of distribution was respected, methods of parametric statistics were used: quantitative variables were characterized by a mean value and standard deviation. Comparisons between subgroups were performed using one-way analysis of variance with F-test values, degrees of freedom (df) and statistical significance of the model (p) reported. In the absence of normal distribution, quantitative indicators were described as medians and 1st and 3rd quartiles (Q1 and Q3). Comparisons between the identified subgroups were performed using the Kruskal–Wallis method, with the H statistic value and p value indicated. Categorical

features between subgroups were determined by creating frequency contingency tables using the χ^2 test (when the frequency in any of the table cells exceeded 5), using Fisher's exact test (in other cases). For any statistic tests, the criterion of statistical significance was $p \leq 0.05$.

RESULTS

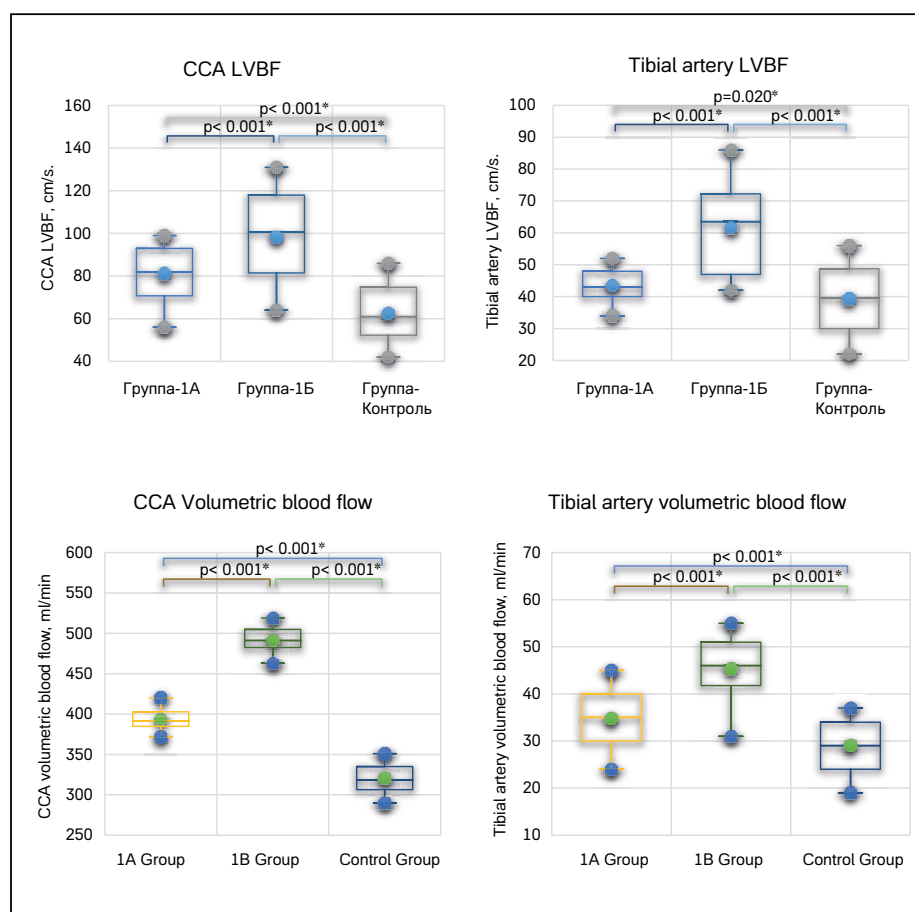
In their respective concomitant pathology and severity of its clinical manifestation, the patients from the 1A and 1B subgroups could be compared (Table 1).

However, the analysis of remote thrombotic and thromboembolic complications revealed statistically significant differences between the subgroups. Most often, the complications were to be seen in the 1B subgroup (Table 2).

In other words, if patients had AF with the maximum duration of the R-R interval of the ECG ≥ 1.5 seconds, the OR=8.287 (2.287; 30.040); $z=3.219$; $p=0.001$ with respect to development of long-term complications during one year as compared with the control group. Thus, the risk factor for long-term complications is not only the fact that the patient has a permanent form of AF: it also matters which particular variant of the maximum R-R interval duration on the ECG is diagnosed in the patient. The most adverse from the standpoint of long-term complications is the AF with the maximum duration of the R-R interval of the ECG ≥ 1.5 seconds.

In our work, we believe that the explanation for the revealed fact of a higher incidence of long-term complications in the bradystolic variant of AF should be sought in the features of intra-arterial hemodynamics in this arrhythmia. In the analysis of the main hemodynamic parameters of the main arteries, the first pulse wave, occurring after a long pause of 1.5 seconds or more during AF, was accompanied by a statistically significant increase in all analyzed parameters (Fig. 2).

We performed an experiment using the "Device for modeling intra-arterial circulation" designed by us. For this purpose, blood flow in the main artery was modeled with a regular heart rhythm, as well as with AF, which is characterized by different intervals between pulse waves below 1.5 and above 1.5 seconds. The indicators we used in the experiment were a 2.5 cm long thread and a piezocrystal pressure sensor that sent the data to an oscilloscope. When simulating the AF, the intensity of the mechanical impact of the free end of the thread on the wall of the rotameter was maximum when the pause between



Notes. LVBF – linear vessel blood flow; CCA – common carotid artery.

Примечания. ЛСК – линейная скорость кровотока; ОСА – общая сонная артерия.

Figure 2. Graphic representation of hemodynamic parameters in subgroups 1A, 1B and the control group according to Doppler ultrasound ($p < 0.001$). Data are presented in the form of medians (transverse line), means (cross), boundaries of the 1st and 3rd quartiles (box boundaries), minimums and maximums (whisker boundaries).

Рисунок 2. Графическое изображение параметров гемодинамики в подгруппах 1А, 1В и группе контроля по данным УЗДГ. Данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 квартилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов).

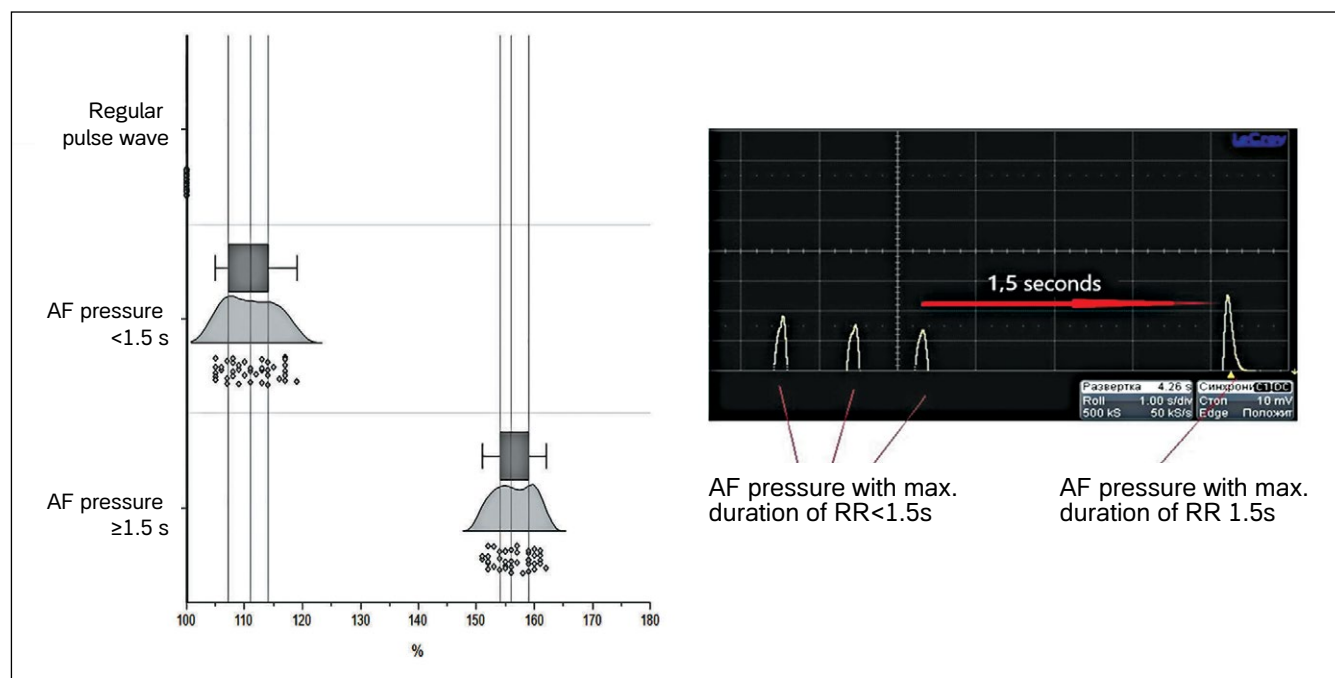


Figure 3. Dynamics of changes in pressure inside the rotameter tube, when simulating AF with different durations of the R-R interval, compared with the parameters with a regular pulse wave (in %).

Рисунок 3. Динамика изменения давления внутри трубки ротаметра при имитации ФП с различной продолжительностью интервала R-R по сравнению с параметрами при регулярной пульсовой волне (в %).

pulse waves was 1.5 seconds or more (9.70 ± 2.52 mm). At this moment, the piezoelectric pressure sensor recorded the maximum increase in pressure inside the rotameter tube by an average of 56% (**Fig 3**).

DISCUSSION

Currently, scientific research is mainly devoted to predicting the development of AF depending on the characteristics of the ECG pattern [22–24], and studying the development of arterial thromboembolic events using the generally accepted scales [25]. However, to date, the assessment of the risk of developing long-term complications with this rhythm disorder does not take into account the risk of developing the bradysystole, including that against the background of the treatment used; moreover, the existing recommendations do not describe the lower threshold of the average ventricular rate per se. In addition, intra-arterial hemodynamics in AF is currently not sufficiently studied, and its physical modeling is not performed. The question remains open, whether additional risks of developing arterial thromboembolic complications in AF are possible in case of the increased duration of the R-R interval on the ECG, if AF is accompanied by bradysystole, even if that occurs during treatment. In our previous publications, we demonstrated the importance of intra-arterial hemodynamics in the formation of long-term complications both in AF [26, 27] and in other cardiac rhythm disorders, in particular in frequent extrasystoles [28, 29]. We believe that changes in intra-arterial hemodynamics during arrhythmias, namely an increase in parameters during a pulse wave following a long pause between ventricular contractions, may play a key role in the formation of long-term complications. Thus, in the presence of multifocal atherosclerosis, especially

in the presence of unstable atheromas (with calcium inclusions, with an uneven surface, with hemorrhages, etc.), the influence of additional factors of mechanical action of an increased pulse pressure wave can become a trigger mechanism for the formation of complicated atherosclerotic plaques, leading to atherothrombosis or embolism along the arterial vessel. Moreover, even one pulse wave can be critical in the development of the said complications. Previously, we characterized the complex of hemodynamic changes in arrhythmias using the term “water hammer,” describing it as a universal mechanism that can develop in that part of the arterial vascular system where the discrete nature of blood flow is recorded [30].

We believe that the features of intra-arterial hemodynamics should be taken into account when treating each patient with AF. A decrease in the average ventricular rate may lead to additional risks of developing long-term vascular complications in this category of patients.

CONCLUSIONS

1. Bradysystole in AF is associated with a significantly higher probability of developing remote thromboembolic events.
2. The first pulse wave, coming after a long pause between ventricular contractions during AF, leads to a reliable increase in the main hemodynamic parameters of the main arteries (linear blood flow velocity, volumetric blood flow).
3. When monitoring the heart rate in AF, it is necessary to avoid bradysystole with the appearance of pauses between ventricular contractions lasting 1.5 seconds or more due to the higher risk of development of stroke, myocardial infarction, and distal arterial embolism in other vascular regions. ■

ADDITIONAL INFORMATION	ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.	Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.
Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.	Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.
Contribution of individual authors. O.A. Germanova – study concept and design, data analysis, first draft of the manuscript. Yu.V. Shchukin – scientific data collection, data systematization. G. Galati, R.E.F. Pedretti – final revision of the manuscript. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.	Участие авторов. О.А. Германова – идея и дизайн исследования, анализ данных, текст статьи. Ю.В. Щукин – постановка задач исследования, систематизация материала. Дж. Галати, Р.Э.Ф. Педретти – окончательная правка. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

REFERENCES /ЛИТЕРАТУРА

- Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/ HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1):e1-e156.
DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>
- Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.h7013>
- Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4482>
- Papanastasiou CA, Theochari CA, Zareifopoulos N, et al. Atrial fibrillation is associated with cognitive impairment, all-cause dementia, vascular dementia, and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021;36:3122-3135.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06954-8>
- Rattanawong P, Upala S, Riangwiwat T, et al. Atrial fibrillation is associated with sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;51:91-104.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10840-017-0308-9>
- Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, et al. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1555-1566.
DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487317715769>
- Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000102.
DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000102>
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-272.
DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
- Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000250.
DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000250>
- Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open*. 2017;7:e017157.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017157>
- Quinn GR, Severdija ON, Chang Y, et al. Wide variation in reported rates of stroke across cohorts of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2017;135:208-219.
DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024057>
- van der Endt VHW, Milders J, Penning de Vries BBL, et al. Comprehensive comparison of stroke risk score performance: a systematic review and meta-analysis among 6 267 728 patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2022;24:1739-1753.
DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euac096>
- Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*. 2004;126:476-486.
DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.126.2.476>
- Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:760-773.
DOI: <https://doi.org/10.7326/M13-1467>
- Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-1373.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001337>
- Steinberg BA, Kim S, Thomas L, et al. Increased heart rate is associated with higher mortality in patients with atrial fibrillation (AF): results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF). *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002031.
DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002031>
- Pandey A, Kim S, Moore C, et al. Predictors and prognostic implications of incident heart failure in patients with prevalent atrial fibrillation. *JACC Heart Fail*. 2017;5:44-52.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.016>
- Song S, Ko JS, Lee HA, et al. Clinical implications of heart rate control in heart failure with atrial fibrillation: Multi-Center Prospective Observation Registry (CODE-AF Registry). *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:787869.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.787869>
- Cullington D, Goode KM, Zhang J, et al. Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation? *JACC Heart Fail*. 2014;2:213-220.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.01.005>
- Steinberg BA, Kim S, Thomas L, et al. Increased heart rate is associated with higher mortality in patients with atrial fibrillation (AF): results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF). *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002031.
DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002031>
- Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, et al. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1795-1803.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.055>
- Budaraju D, Neelapu BC, Pal K, et al. Stacked machine learning models to classify atrial disorders based on clinical ECG features: a method to predict early atrial fibrillation. *Biomed Tech (Berl)*. 2023;68(4):393-409.
DOI: <https://doi.org/10.1515/bmt-2022-0430>
- Kunts LD, Germanova OA, Reshetnikova YuB, et al. Extrasystolic arrhythmia as an atrial fibrillation predictor. *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(2):117-123. (In Russ.). [Кунтс Л.Д., Германова О.А., Решетникова Ю.Б., и др. Экстрасистолия как предиктор развития фибрилляции предсердий. *Наука и инновации в медицине*. 2024;9(2):117-123].
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM624503>

24. Germanova OA, Galati G, Kunts LD, et al. Predictors of paroxysmal atrial fibrillation: Analysis of 24-hour ECG Holter monitoring. *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(1):44-48. [Германова О.А., Галати Д., Кунц Л.Д., и др. Предикторы развития пароксизмальной фибрилляции предсердий: анализ данных суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. *Наука и инновации в медицине*. 2024;9(1):44-48]. DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM626301>
25. Pandey A, Okaj I, Ichhpuniani S, et al. Risk Scores for Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol*. 2023;209:232-240. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.08.161>
26. Germanova O, Galati G, Germanov A, et al. Atrial fibrillation as a new independent risk factor for thromboembolic events: hemodynamics and vascular consequence of long ventricular pauses. *Minerva Cardiol Angiol*. 2023;71(2):175-181. DOI: <https://doi.org/10.23736/S2724-5683.22.06000-8>
27. Germanova OA, Germanov AV, Shchukin YuV. Maximum time between cardiac cycles in atrial fibrillation for assessing the risk of arterial thromboembolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5007. [Германова О.А., Германов А.В., Щукин Ю.В. Продолжительность максимального времени между кардиоциклами при фибрилляции предсердий для оценки риска артериальных тромбоэмболических осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5007]. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5007>
28. Germanova OA, Germanov AV, Gradinar A, et al. Ischemic Stroke in Patients with Extrasystolic Arrhythmia: Case Series. *Psychiatr Danub*. 2023;35(Suppl 2):402-407. PMID: 37800264
29. Germanova O, Smirnova D, Usenova A, et al. Cryptogenic Stroke In The Context of Pandemic-Related Stress: The Role of Arterial Hemodynamics. *Psychiatr Danub*. 2022;34(Suppl 8):256-261. URL: https://www.psychiatria.danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol34_noSuppl%208/dnb_vol34_noSuppl%208_256.pdf
30. Germanova OA, Germanov VA, Shchukin YuV, et al. Modeling of hydraulic shock as one of the main risk factors of main arteries atherosclerosis in arrhythmias. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;5-6:43-48. [Германова О.А., Германов В.А., Щукин Ю.В., и др. Моделирование гидравлического удара как одного из ведущих факторов риска атеросклероза магистральных артерий при нарушениях сердечного ритма. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2020;5-6:43-48]. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.43-48>

Long-term risk predictors of adverse events in patients with chronic heart failure

Anastasiya S. Sazhina¹, Olga N. Kurochkina², Aleksandr V. Baranov^{2, 3}, Dmitrii A. Korotkov¹

¹Clinical Cardiological Dispensary (Syktyvkar, Russian Federation)

²Syktyvkar State University named after Pitirim Sorokin (Syktyvkar, Russian Federation)

³Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russian Federation)

Abstract

Aim – to identify predictors of the risk of adverse events over a three-year period in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. A retrospective study was conducted on 278 people diagnosed with CHF in patients with coronary heart disease (CHD). A sample of data was made, survival assessment, Charson comorbidity index was calculated. Statistical data processing was carried out using Excel and XLSTAT programs with linear regression calculations.

Results. A statistically significant direct relationship between three-year survival was identified with the following indicators: age over 66 years, stage IIB-III CHF, Echo-CG data (low LVEF, left ventricular diameter, systolic pressure in the pulmonary artery (SPAP), the presence of hypertension (HBP) and atrial fibrillation (AF), Charlson comorbidity index of more than 5 points,

glomerular filtration rate (GFR) less than 60 ml/min, complete blood count (CBC) data - a decrease in hemoglobin level below 131 g/l and an increase in ESR level above 14 mm/h. Surgical interventions such as coronary artery bypass grafting (CABG) and percutaneous coronary intervention (PCI) were associated with better patient survival.

Conclusion. In order to ensure qualified monitoring of patients with CHF and ensure continuity of management of these patients, it seems relevant to create a specialized office for the management of patients with CHF.

Keywords: chronic heart failure, survival, anemia, low ejection fraction, comorbid pathology, ESR, age, atrial fibrillation, hypertension, CKD.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Sazhina AS, Kurochkina ON, Baranov AV, Korotkov DA. Long-term risk predictors of adverse events in patients with chronic heart failure. *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(3):197-202.

DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM625699>

Information about authors

Anastasiya S. Sazhina – Resident of the Medical Institute.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0741-9053>

E-mail: a.s.sazhina@gmail.com

Olga N. Kurochkina – PhD, MD, Professor of the Department of Therapy of the Medical Institute.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1595-7692>

E-mail: olga_kgma@mail.ru

Aleksandr V. Baranov – PhD, MD, Director of the Medical Institute; Associate professor of the Department of public health, healthcare, and social work.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3543-1738>

E-mail: baranov.av1985@mail.ru

Dmitrii A. Korotkov – PhD, chief physician.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4268-3813>

E-mail: dmkorotkov@yandex.ru

Corresponding Author

Anastasiya S. Sazhina

Address: Syktyvkar State University, 55 Oktyabrsky ave.,

Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation, 167001.

E-mail: a.s.sazhina@gmail.com

Received: 16.01.2024

Received: 28.05.2024

Published: 26.07.2024

Предикторы риска неблагоприятных событий в отдаленном периоде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

А.С. Сажина¹, О.Н. Курочкина², А.В. Баранов^{2, 3}, Д.А. Коротков¹

¹ГУ РК «Клинический кардиологический диспансер» (Сыктывкар, Российская Федерация)

²ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина» (Сыктывкар, Российская Федерация)

³ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (Архангельск, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – выявить предикторы риска неблагоприятных событий в трехлетнем периоде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование 278 человек с диагнозом ХСН у больных с ишемической болезнью сердца. Произведены выборка данных, оценка выживаемости, рассчитан индекс коморбидности Чарльсона. Проведена статистическая обработка данных с помощью программ Excel и XLSTAT с расчетом линейной регрессии.

Результаты. Статистически значимая прямая связь трехлетней выживаемости выявлена со следующими показателями: возраст старше 66 лет, ХСН IIБ-III стадии, данные ЭхоКГ (низкая фракция выброса левого желудочка, диаметр левого желудочка, систолическое давление в легочной артерии); наличие гипертонической болезни и фибрилляции предсердий; индекс коморбидности Чарльсона более 5 баллов; скорость клубочковой

фильтрации менее 60 мл/мин; данные общего анализа крови – снижение уровня гемоглобина ниже 131 г/л и повышение уровня СОЭ выше 14 мм/ч. Ассоциировалось с лучшей выживаемостью пациентов выполнение оперативных вмешательств – аортокоронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств.

Заключение. Для обеспечения квалифицированного наблюдения пациентов с ХСН и обеспечения преемственности их ведения этих больных представляется актуальным создание специализированного кабинета.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, выживаемость, anemia, низкая фракция выброса, коморбидная патология, СОЭ, возраст, фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь, ХБП.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Сажина А.С., Курочкина О.Н., Баранов А.В., Коротков Д.А. Препредикторы риска неблагоприятных событий в отдаленном периоде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Наука и инновации в медицине*. 2024;9(3):197-202. DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM625699>

Сведения об авторах

Сажина А.С. — врач-кардиолог отделения кардиологии №2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0741-9053>

E-mail: a.s.sazhina@gmail.com

Курочкина О.Н. — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры терапии медицинского института.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1595-7692>

E-mail: olga_kgma@mail.ru

Баранов А.В. — д-р мед. наук, директор медицинского института; доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3543-1738>

E-mail: baranov.av1985@mail.ru

Коротков Д.А. — канд. мед. наук, главный врач.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4268-3813>

E-mail: dmkorotkov@yandex.ru

Автор для переписки

Сажина Анастасия Сергеевна

Адрес: Октябрьский пр., 55, г. Сыктывкар, Республика Коми, Российская Федерация, 167001.

E-mail: a.s.sazhina@gmail.com

Список сокращений

ИБС — ишемическая болезнь сердца; НЖО — нарушение жирового обмена; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД2 — сахарный диабет 2 типа; СН — сердечная недостаточность; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ХБП — хроническая болезнь почек; ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, БА — бронхиальная астма, ЗНО — злокачественные новообразования; БАБ — бета-адреноблокаторы; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК — блокаторы кальциевых каналов; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Получено: 16.01.2024

Одобрено: 28.05.2024

Опубликовано: 26.07.2024

■ INTRODUCTION

About 60 million patient are currently living with the diagnosis of chronic heart failure (CHF) [1]. Following the data of the EPOKHA epidemiological study, in the period from 1998 to 2014, the number of cases of heart failure (HF) doubled [2]. By the year 2030, the prevalence of CHF is expected to reach 46%, and the number of patients will increase by more than 6 million people, especially in the less developed countries [3].

Over the past decades, there has been an increase in the incidence of hospitalization for heart failure worldwide [4–6]. The hospitalization rate grows both within the year after the diagnosis and subsequently, reaching, on average, 64 events per 100 patient years [4]. Approximately 20% of the patients are re-admitted within the first month after the discharge resulting in the total cost of treatment worth 30.7 billion USD per year [7]. Heart failure affects the patients' quality of life, leading to incapability of self-care, disruption of regular lifestyle, deterioration of mental health and psychosocial well-being [8, 9]. Earlier research showed that patients with HF had more restrictions than patients with diabetes mellitus, oncological conditions, or Alzheimer's disease [9]. Mortality resulting from CHF remains high despite the advent of new pharmaceutical products and instrumental methods of CHF treatment [10]. Studies looking for predictors of poor outcome in patients with CHF do not always provide clear answers. Thus, the PARADIGM-HF study identified the following predictors: New York Heart Association class, age, sex, history of prior admissions with HF, diabetes mellitus, extracardiac vascular diseases, systolic blood pressure, left ventricle ejection fraction, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and glomerular filtration rate [11], whereas another study identified as predictors such indicators as number of admissions, age, glomerular filtration rate, natriuretic peptide, NYHA heart function class, absolute value of lymphocytes, serum albumin, hemoglobin, total cholesterol, and pulmonary artery systolic pressure [12]. However, these studies did not take into account the presence of many concomitant diseases in patients with CHF, which significantly worsen the prognosis. To take into account the disease burden in polymorbid patients, the Charlson Comorbidity Index has been developed, in which concomitant diseases are assigned from 1 to 3 points depending on the severity of the disease, and an additional 1 point is added for every 10 years of life after 40 years. The Charlson Index considers the burden from concomitant diseases such as myocardial infarction, CHF, peripheral arterial disease, cerebrovascular disease, dementia, chronic lung disease,

connective tissue disease, peptic ulcer, liver damage, diabetes mellitus; hemiplegia, chronic kidney disease, malignant tumor, leukemia, lymphomas, and AIDS [13].

■ AIM

Retrospectively identify predictors of the risk of adverse events over a three-year period in patients with chronic heart failure.

■ MATERIAL AND METHODS

A retrospective study of 278 cases of hospital treatment of patients with chronic heart failure in 2019 at the Komi Republic Cardiology Dispensary.

Inclusion criteria: dispensary patients with coronary heart disease (CHD), male and female, whose diagnosis indicated NYHA Class II-IV CHF. Optimal visualization of the heart under echocardiography was performed with evaluation of the ejection fraction of the left ventricle (LVEF), ventricular diameter, and calculation of systolic pulmonary artery pressure (SPAP).

Exclusion criteria: indication in the main diagnosis of the hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, hemodynamically relevant cardiac defects, septic endocarditis, arterial hypertension.

The data sampled included sex, age, principal diagnosis, comorbidity, previous surgeries, EchoCG data, body mass index, hemoglobin and leukocyte level, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in the full blood exam.

The EchoCG data included the LVEF, SPAP, ventricular diameter. The LVEF is measured in percent and shows the volume of blood ejected from the left ventricle into the aorta with each cardiac contraction. Currently, it is customary to classify the CHD using the LVEF: CHD with preserved EF ($\geq 50\%$), CHD with midrange EF (40–49%), and CHF with reduced EF ($<40\%$).

The Charlson Comorbidity Index was then calculated, and the three-year survival and number of subsequent hospitalizations were evaluated using the Regional Medical Information System (RMIS). The data was added to an Excel 2019 spreadsheet, and the statistical processing of data was performed with Excel and XLSTAT with calculation of linear regression.

■ RESULTS

The clinical and demographic characteristics of patients are given in **Table 1**.

Among them, there were more men, 65% (n=181), than women, and the average age at the moment of treatment was 65.2±12.4 years (25–94 years).

Within the studied group, the leading condition in the structure of the CHD is the acute myocardial infarction, diagnosed in 38% (n=105), 18% cases of stable angina (n=51), 16% of unstable angina (n=44), and post-infarction cardiosclerosis and recurrent myocardial infarction are diagnosed in 15 % (n=43) and 13% (n=35), respectively.

185 patients had undergone surgical treatment. The majority of surgical interventions was PCI, 176 surgeries, including stenting of coronary arteries, balloon surgeries, thromboaspirations, and 51 cases of coronary artery bypass grafting.

25% of patients were identified with (n=70) Class IIB-III heart failure, which corresponds severe cardiac damage with marked changes in the hemodynamics in both circulation circuits. Arterial hypertension was diagnosed in 83% of cases (n=231). As far as the rhythm disorders are concerned, the most frequent was the atrial fibrillation found in 15.5% of cases (n=43).

Among concomitant pathologies, the diseases of the gastrointestinal tract are most frequent: 49.6% (n=138). The most common of these was the chronic gastritis diagnosed in 19% (n=53), gastric ulcer, 11.1% (n=31), gastroesophageal hernia, 7.9% (n=22), cholelithiasis, 5.7% (n=16), and other gastrointestinal pathologies, 5.7% (n=16).

Endocrine disorders were diagnosed in 36% of patients (n=101): type II diabetes mellitus in 25.9% (n=72), glucose intolerance, 4.7% (n=13), including thyroid disorders: diffuse nodular goiter in 2.1% (n=6), hypothyroidism in 3.6% (n=10). Obesity was found in 26.6% (n=74), including first-degree obesity in 15.8% (n=44), second-degree obesity in 7.5% (n=21), and third-degree obesity in 3.2% (n=9).

Chronic kidney disease (CKD) was identified in 22% of patients (n=62).

Cerebrovascular diseases were diagnosed in 18.3% of cases (n=51): atherosclerosis of the brachiocephalic arteries in 13.6% (n=38), peripheral arterial disease in 3.6% (n=10), and atherosclerosis with other localization in 1% of cases (n=3).

In 11% of cases (n=31), pulmonary damage was identified, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) being most prevalent in 9% of cases (n=26) and bronchial asthma in 1.8% of cases (n=5).

The least frequent conditions were pathologies of the joints, in 5% of cases (n=14), and histories of malignant tumors, 4.3% (n=12).

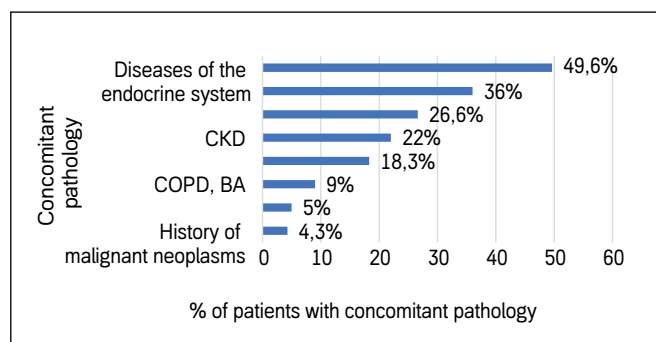


Figure 1. Concomitant diseases.

Рисунок 1. Сопутствующие заболевания.

Characteristics	Average	Diseased	Survived
Male sex, %	65,1	60,4	67,4
Age, years	65,2	71,3	61,8
Weight, kg	80	78	80
Height, cm	167	166	167
BMI, kg/m2	28	28,6	28,1
CABG and PCI, %	64,7	51,6	73,2
FC 2B-3 CHF, %	25,1	45,1	15,5
History of MI, %	41,4	43,9	40,6
Arterial hypertension, %	83,2	91,2	80,2
Diabetes mellitus, %	29,5	35,1	28,3
Atrial fibrillation, %	15,5	24,2	11,8
Oncological diseases, %	0,15	0,2	0,04
HR, bpm	82,3	93,4	76,9
CKD, %	79,8	77,4	82,8
LV size, cm	5,6	5,75	5,53
LV EF, %	38,9	35	40,8
SPAP, mmHg	45	53	42
Erythrocytes, 10 ¹² /l	4,97	5,9	4,5
Thrombocytes, 10 ⁹ /l	201,2	69,7	210
Band neutrophils, %	2,11	2,08	2,12
Segmented neutrophils, %	67,6	69,6	66,7
Lymphocytes, %	23,2	21,8	24,04
Monocytes, %	5,47	5,15	5,62
Leukocytes, 10 ⁹ /l	9,12	9,15	9,105
GFR, ml/min	63	52,9	67,6
Glucose, mmol/l	6,7	6,8	6,6
Total cholesterol, mmol/l	4,1	4,05	4,07
LDLP, mmol/l	2,5	2,4	2,58
HDLP, mmol/l	0,95	0,9	0,98
Triglycerides, mmol/l	1,5	1,4	1,5

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

The percentages of concomitant conditions in patients are shown in **Fig. 1**.

Charlson's Comorbidity Index was calculated (**Fig 2**).

As per the Charlson Comorbidity Index, 43% (n=121) of the subjects have the index of 6 and above, which fits the possible 10 years' survival under 21%. Only 0.3% (n=1) have the 10 years' survival at 96% (**Fig. 3**).

The following EchoCG data are very important: left ventricle ejection fraction (LV EF), systolic pulmonary artery pressure (SPAP), left ventricular diameter. In the studied group of patients, the average EF was 39±9.7%, among them 53% (n=149) with midrange EF, 42% (n=117) with reduced EF, and 4.3% (n=12) with preserved EF. As per the EchoCG data, the ventricular diameter was 5.6 cm on average, and SPAP 46 mmHg.

The full blood exam data was as follows: hemoglobin level 131±20.4 g/l, leukocytes, 9±3.44 10⁹/l, ESR 18.6±14.4 mm/hour. According to the biochemical blood analysis, the average glomerular filtration rate (GFR) was 63±21 ml/min.

Pharmacological treatment of patients in the study group was performed: 93% (n=258) received beta-blockers, most often, bisoprolol was prescribed. Angiotensin converting

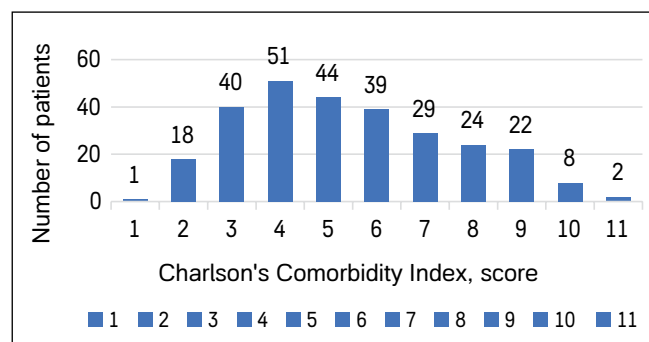


Figure 2. Charlson's comorbidity index in patients with CHF.

Рисунок 2. Индекс коморбидности Чарлсона у пациентов с ХСН.

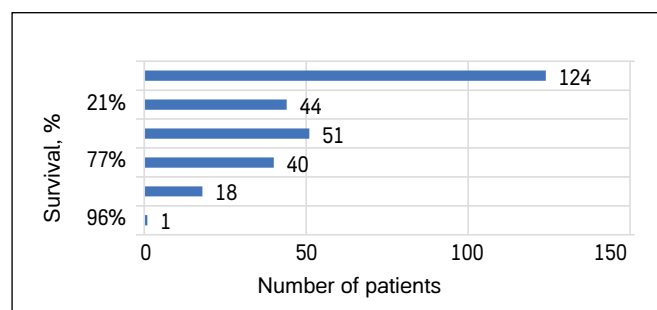


Figure 3. Ten-year survival according to the Charlson comorbidity index.

Рисунок 3. Десятилетняя выживаемость в соответствии с индексом коморбидности Чарльсона.

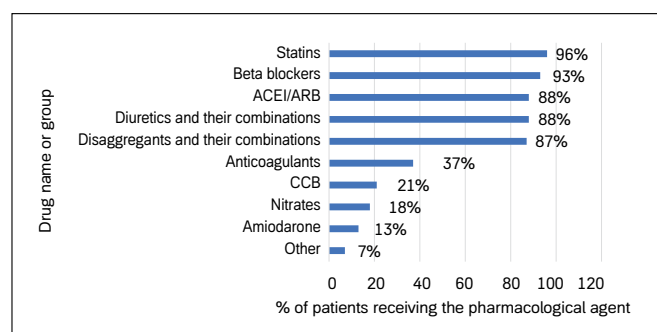


Figure 4. Drug therapy.

Рисунок 4. Медикаментозная терапия.

enzyme (ACE) blockers and angiotensin-II receptor blockers (ARB) were mentioned in the therapy as well as diuretics with their possible combinations in 88% of cases ($n=245$). 87% of patients ($n=242$) received disaggregants: their combinations were prescribed to patients after acute myocardial infarction and PCI. Among statins, atorvastatin was prescribed most often; statins were received by 96% of patients ($n=267$). Anticoagulants, calcium-channel blockers and nitrates were indicated in 37% ($n=102$), 21% ($n=58$) and 18% ($n=50$) of cases, respectively. Amiodarone was prescribed in 13% ($n=36$). Least frequently, in 7% of cases ($n=19$), digoxin, moxonidine, empagliflozin, ivabradine, and sacubitril/valsartan were prescribed.

The pharmacological treatment and the share of patients receiving the treatment is shown in **Figure 4**.

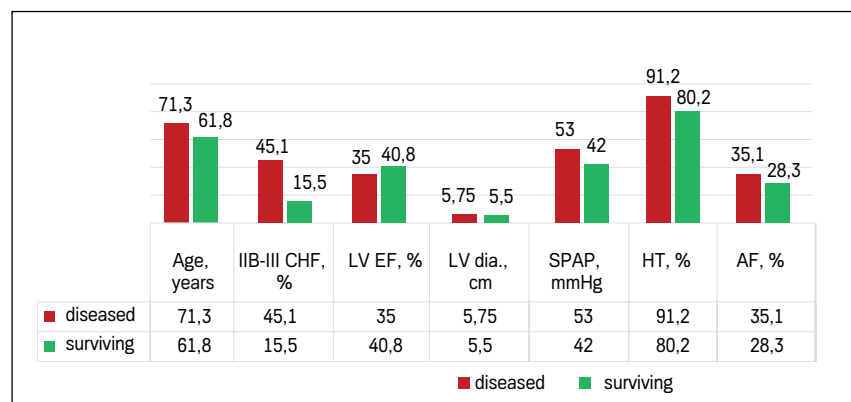


Figure 5. Factors associated with a decrease in the long-term survival of patients with CHF in the three-year follow-up period.

Рисунок 5. Факторы, ассоциирующиеся со снижением отдаленной выживаемости пациентов с ХСН в трехлетнем периоде наблюдения.

When analyzing data from patients with CHF, three-year survival was 67.3% ($n=187$) of patients in the study group, 32.7% ($n=91$) of patients died.

A statistically significant direct relationship was found between three-year survival and the following indicators: senior and old age ($p < 0.0001$), stage IIB-III CHF ($p < 0.0001$), reduced ejection fraction of the left ventricle ($p < 0.0001$), ventricular diameter ($p < 0.01$), SPAP ($p < 0.0001$) following the EchoCG data, presence of arterial hypertension ($p < 0.02$) and atrial fibrillation ($p < 0.01$), high Charlson comorbidity index ($p < 0.0001$), GFR below 60 ml/min ($p < 0.0001$), increase of ESR ($p < 0.0001$), low hemoglobin ($p < 0.001$). In the group of surviving patients (73.2%), surgical treatment was performed, 21.6% higher than in the group of diseased patients (51.6%), which has a protective significance ($p < 0.0001$). The average values of the above parameters in surviving and diseased patients are shown in **Figure 5**.

DISCUSSION

In order to identify factors aimed at preventing the development of decompensation of the clinical condition, reducing the frequency of hospitalizations, improving the quality and prognosis of life of patients, the study of the clinical features of the course of CHF is currently coming to the forefront.

C. Xu et al. (2023) used the machine-learning model to identify the correlation of the mortality of patients with CHF and age, GFR and presence of natriuretic peptide, and number of hospitalizations. According to the authors, a greater number of timely hospitalizations improves survival, since patients have better compliance and will receive effective interventions. The authors calculated the average survival rate for all patients - 0.53. The authors also selected two patients who best matched the visibility of the sample. The first patient (value: 0.55, above baseline level, poor prognosis) had the following factors with a positive view on the prognosis: age of 53 years, DBP of 85 mmHg, GFR of 56.72 ml/min, and a negative factor of 4 recurrent hospitalizations. The second patient (value: 0.33, below baseline level), aged 89, had positive factors: GFR of 43.14 ml/min, UA level of 314.3 mmol/l, and negative factors of the age of 89, 3 recurrent hospitalizations, BNP level of 3.190. Despite the initially poor prognosis, the patient aged 53, survived [12].

N.R. Jones et al. (2019) performed a meta-analysis of 60 studies on survival data of patients with CHF that included a total of 1.5 million people. It identified cumulative survival rates after 1 month, 1 year, and within three, five, and ten years, that were 95.7%, 86.5%, 72.6%, 56.7, and 34.9% respectively. After analyzing the data obtained, the authors noted that mortality increases with age. The overall survival rate after 1 year at the age of over 75 years was 83.3% compared to the age of under 65 years - 91.5%. Five-year survival rate was 49.5% and 78.8% respectively [14]. According to the data obtained, reduced LVEF increases mortality in patients with CHF, which is consistent with the data of studies in which

mortality in patients with HFrEF is significantly higher than in patients with HFpEF [14].

Our study showed that comorbidity significantly worsens the prognosis and is associated with increased mortality in patients with CHF. The following comorbidities are reliably associated with a high risk of death: COPD, anemia, CKD, diabetes, which is associated with an increased level of inflammation in the body, reduced ability to exercise, and polypharmacy [15]. In patients with a Charlson Comorbidity Index of 6 or more points, belonging to the high comorbidity group, the relative risk of death within 12 months is 1.68 times higher than the risk of death in patients with low comorbidity [16]. Atrial fibrillation makes a significant contribution to the risk of developing cardiovascular complications and death. It is also becoming a significant problem for the health care system due to its active spread, which may be due to an increase in the average age of the population and an increase in etiopathogenetic links in its development and the development of other cardiovascular diseases [18, 19].

M.A. Druzhilov et al. (2023) discuss, in their retrospective study, that the patient with AF and HF have a higher comorbidity and frequency of onset of cardiovascular exacerbations than patients with AF without HF [20]. Our study confirms that patients with CHF and AF have an unfavorable prognosis and the presence of AF worsens the course of HF.

According to our data, a separate factor influencing the prognosis of patients with CHF is the level of SPAP, which is assessed using transthoracic Doppler echocardiography. Right heart catheterization is performed as the "gold standard" for diagnosing pulmonary hypertension (PH) [21], which can be used to assess parameters such as medium pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance and pulmonary artery wedge pressure [22]. Right heart catheterization also allows assessment of right atrial pressure, cardiac index, and mixed venous oxygen saturation. These parameters have important prognostic value in patients with PH. [23]. Despite its high information content, right heart catheterization is a difficult-to-access research method that requires large financial costs, specialized equipment, and specially trained medical personnel. Therefore, transthoracic echocardiography is currently an accessible, less expensive method that allows assessing pulmonary hemodynamic parameters, which can be successfully used instead of right heart catheterization [24].

Pulmonary hypertension is a common cardiovascular disease affecting about 1% of the population. The generally accepted classification of PH forms distinguishes five groups of causes that lead to this pathophysiological condition [23]. A group of diseases associated with left heart pathology is the most common cause of pulmonary hypertension and is detected in 75% of cases of the disease. It is also known that 60% of patients with CHF due to systolic dysfunction of the left ventricle show signs of pulmonary hypertension [25]. The incidence of PH increases to 70% in isolated left ventricular diastolic dysfunction [26].

For a long time, efforts were focused on finding informative prognostic markers of the structural and functional state of the heart in patients with CHF. In relation to patients with CHF and PH, such an indicator is LVEF. As shown by the study of elderly patients, patients with established PH have lower EF than patients without PH (43.9% vs. 50%). It should also be noted that the prognosis in patients in the group where PH and CHF were combined was less favorable [27]. Severe pulmonary hypertension was detected in patients with terminal CKD complicated by HFrEF [28].

The prognosis of patients with CHF can be improved by optimizing the treatment of patients taking into account the characteristics of elderly patients, improving the qualifications of doctors, training and involving patients, ensuring continuity of medical care, preferential drug provision for these patients, creating a heart failure registry [29, 30], and creating CHF rooms at large specialized cardiology hospitals [31].

CONCLUSION

The study revealed a significant relationship between CHF and age, CHF stage, presence of hypertension and AF, hemoglobin and ESR levels, ejection fraction, pulmonary artery disease and LV size, comorbid pathology affecting mortality. To increase the duration and improve the quality of life of patients with CHF, it is necessary to prescribe optimal drug therapy for the treatment of CHF, use a multidisciplinary approach and monitor concomitant pathology, increase patient adherence to therapy, which will contribute to improving the quality of life, reducing the frequency of hospitalizations and increasing the life expectancy of patients. ■

ADDITIONAL INFORMATION	ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.	Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.
Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.	Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.
Contribution of individual authors. Sazhina A.N., Korotkov D.A. – material analysis, writing of manuscript. Kurochkina O.N., Baranov A.V. – development of study concept and design, editing of the article. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.	Участие авторов. Сажина А.Н., Коротков Д.А. – анализ материала, написание текста. Курочкина О.Н., Баранов А.В. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.
Acknowledgment The authors thanks the head of the cardiology department No. 2 of the Clinical Cardiology Dispensary Tatyana G. Nuzhnaya for the opportunity to conduct the scientific research.	Благодарность Авторы выражают благодарность заведующей отделением кардиологии №2 Клинического кардиологического диспансера Татьяне Геннадьевне Нужной за возможность проведения научного исследования.

REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

1. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;zwaa147. [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa147>
2. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311-374. [Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311-374]. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
3. Mann DL. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. E-book. Elsevier Health Sciences, 2010.
4. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *The Lancet Public Health*. 2019;4(8):e406-20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30108-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30108-2)
5. Sierpiński R, Sokolska JM, Suchocki T, et al. 10 year trends in hospitalization rates due to heart failure and related in-hospital mortality in Poland (2010–2019). *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):3365-73. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13060>
6. Agarwal MA, Fonarow GC, Ziaeian B. National Trends in Heart Failure Hospitalizations and Readmissions From 2010 to 2017. *JAMA Cardiology*. 2021;6(8):952. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7472>
7. Xu J, Gallo JJ, Wenzel J, et al. Heart Failure Rehospitalization and Delayed Decision Making: The Impact of Self-care and Depression. *The Journal of Cardiovascular Nursing*. 2018;33(1):30-39. DOI: <https://doi.org/10.1097/jcn.0000000000000423>
8. Fry M, McLachlan S, Purdy S, Sanders T, et al. The implications of living with heart failure: the impact on everyday life, family support, co-morbidities and access to healthcare: a secondary qualitative analysis. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1):139. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12875-016-0537-5>
9. Comin-Colet J, Anguita M, Formiga F, et al. VIDA-IC (Quality of Life and Heart Failure in Spain: Current Situation) multicenter study researchers. Health-related Quality of Life of Patients With Chronic Systolic Heart Failure in Spain: Results of the VIDA-IC Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(3):256-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.07.030>
10. Rubio R, Palacios B, Varela L, et al. Quality of life and disease experience in patients with heart failure with reduced ejection fraction in Spain: a mixed-methods study. *BMJ Open*. 2021;11(12):e053216. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053216>
11. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
12. Xu C, Li H, Yang J, et al. Interpretable prediction of 3-year all-cause mortality in patients with chronic heart failure based on machine learning. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2023;23(1):267. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12911-023-02371-5>
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40(5):373-383. DOI: [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
14. Jones NR, Roalke AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1306-1325. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.1594>
15. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11. DOI: <https://doi.org/10.15420/cfr.2016.25.2>
16. Guseinova ET, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Chronic heart failure and adherence to medication: methods for assessing adherence to therapy and unresolved issues. *The Clinician*. 2020;14(3-4):18-28. [Гусейнова Э.Т., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., и др. Проблема хронической сердечной недостаточности и приверженности медикаментозному лечению: методы оценки и нерешенные вопросы. *Клиницист*. 2020;14(3-4):18-28]. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K627>
17. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018;271:132-139. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.001>
18. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. [Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594]. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
19. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4701. [Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4701]. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4701>
20. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu, Gavrilov DV, et al. Clinical characteristics and frequency of anticoagulation in patients with atrial fibrillation and heart failure: results of a retrospective big data analysis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3477. [Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., и др. Клинические характеристики и частота назначения антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью: результаты ретроспективного анализа «больших данных». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3477]. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3477>
21. Volkov AV, Volkov AV. Diagnosis of pulmonary hypertension in scleroderma systemica. *Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(4):22-26. [Волков А.В., Волков А.В. Диагностика легочной гипертензии при системной склеродермии. *Современная ревматология*. 2008;2(4):22-26]. DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-502>
22. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2018;53(1):180248. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02148-2018>
23. Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. [Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683]. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>
24. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4058-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.005>
25. Mareyeva VA, Klimenko AA, Shostak NA. Chronic Heart Failure and Pulmonary Hypertension: Difficulties in Assessment of Prognosis and Potential Solutions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(1):71-76. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-01-01>
26. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;(1):78-122. [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(1):78-122]. DOI: <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
27. Ushakova NS, Ershov ES, Shcherbakova SD, et al. Pulmonary hypertension in elderly patients with chronic heart failure. *Medical Alphabet. Modern Polyclinic*. 2020;(2):60. [Ушакова Н.С., Ершов Е.С., Щербакова С.Д., и др. Легочная гипертензия у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский Алфавит. Современная Поликлиника*. 2020;(2):60]. EDN: FKGXIV
28. Shokirov TM, Muradov AA. Pulmonary hypertension in patients in the terminal stage of chronic kidney disease complicated by heart failure. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravooohraneniya*. 2019;(3):89-93. [Шокиров Т.М., Мурадов А.А. Легочная гипертензия у больных в терминальной стадии хронической болезни почек, осложненной сердечной недостаточностью. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2019;(3):89-93]. EDN: FKGXIV
29. Kurochkina ON, Baranov AV, Sazhina AS, Bogomolov AN. Organizing medical care for patients with chronic heart failure in Russia regions with a low population density. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(5):102-109. [Курочкина О.Н., Баранов А.В., Сажина А.С., Богомолов А.Н. Возможности организации оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в регионах России с низкой плотностью населения. *Профилактическая медицина*. 2023;26(5):102-109]. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed202326051102>
30. Kurochkina ON, Baranov AV, Sazhina AS, Bogomolov AN. Modern methods of treatment of elderly patients with chronic heart failure: a literature review. *Farmateka*. 2023;30(1-2):94-99. [Курочкина О.Н., Баранов А.В., Сажина А.С., Богомолов А.Н. Современные методы лечения пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью: обзор литературы. *Фарматека*. 2023;30(1-2):94-99]. DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2023.1-2.94-99>
31. Villeva SV, Soloveva AE, Zvartau NE, et al. Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. Practical materials. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(35):4558. [Виллева С.В., Соловьева А.Е., Звартау Н.Э., и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(35):4558]. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4558>

Лечение кардиотоксичности у пациенток с инвазивным раком молочной железы на этапе неoadъювантной химиотерапии

Г.А. Игнатенко¹, И.Е. Седаков^{1, 2}, О.В. Колычева^{1, 2}, О.И. Каганов^{3, 4}, А.Е. Орлов^{3, 4}, Н.Н. Бондаренко¹

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет

имени М. Горького» Минздрава России (Донецк, Российская Федерация)

²Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря (Донецк, Российская Федерация)

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
(Самара, Российская Федерация)

⁴ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – оценка эффективности применения комплексной терапии с целью уменьшения развития ранних кардиоваскулярных осложнений.

Материал и методы. Были проанализированы сведения из историй болезни и амбулаторных карт диспансерного наблюдения 139 пациенток с инвазивным раком молочной железы: в РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря 64 пациентки (основная и контрольная группы); в качестве дополнительной группы сравнения в исследования включены 75 пациенток Самарского областного клинического онкологического диспансера (СОКОД). Пациенты контрольной группы (33 человека) и группы СОКОД (75 человек) получали стандартную терапию (RUSSCO, рекомендации, 2023): доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосамид 600 мг/м² в/в в 1-й день – 4 курса. 31 пациенту основной группы наблюдения, кроме аналогичного медикаментозного лечения, с целью профилактики развития ранних кардиоваскулярных осложнений был использован метод ИНБГТ, включающий в себя

7 курсов перед началом 1 цикла химиотерапии + по 3 курса ИНБГТ перед началом каждого последующего цикла химиотерапии.

Результаты. При анализе суммарной эффективности лечения между группами больных были получены статистически достоверные различия: сравнивали контрольную и основную группу ($\chi^2=5,4$, $p=0,03$), группу СОКОД и основную группу ($\chi^2=3,45$, $p=0,076$).

Выводы. Гипоксическая терапия достоверно влияет на уровень качества жизни больных. По всем показателям, отражающим качество жизни, традиционное лечение уступало комбинированной медикаментозной терапии с ИНБГТ.

Ключевые слова: нормобарическая терапия, кардиотоксичность, антрациклины, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Игнатенко Г.А., Седаков И.Е., Колычева О.В., Каганов О.И., Орлов А.Е., Бондаренко Н.Н. Лечение кардиотоксичности у пациенток с инвазивным раком молочной железы на этапе неoadъювантной химиотерапии. Наука и инновации в медицине. 2024;9(3):203-209. <https://doi.org/10.35693/SIM634107>

Сведения об авторах

Игнатенко Г.А. – член-корр. НАМНУ, д-р мед. наук, профессор, ректор.
<https://orcid.org/0000-0003-3611-1186> E-mail: gai-1959@mail.ru

Седаков И.Е. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиологии имени академика Г.В. Бондаря. <https://orcid.org/0000-0003-0500-3940>
Колычева О.В. – канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии и радиологии имени академика Г.В. Бондаря; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1. <https://orcid.org/0009-0004-7372-9465>
E-mail: kolycheva.olga@googlegmail.com

Каганов О.И. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии; заместитель главного врача по научной работе.
<https://orcid.org/0000-0002-4569-1031>
E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru

Орлов А.Е. – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ИПО; главный врач. <https://orcid.org/0000-0003-3957-9526>
E-mail: info@samaraonco.ru

Бондаренко Н.Н. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии имени академика В.Н. Казакова. <https://orcid.org/0000-0001-7452-7006>

Список сокращений

РМЖ – рак молочной железы; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; СОКОД – Самарский областной клинический онкологический диспансер; ИНБГТ – интервальная нормобарическая гипокситерапия; АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений; АГ – артериальная гипертензия.

Автор для переписки

Колычева Ольга Вячеславовна

Адрес: Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, ул. Полоцкая 2а, г. Донецк, ДНР, Россия, 283092.
E-mail: kolycheva.olga@googlegmail.com

Получено: 07.07.2024

Одобрено: 06.08.2024

Опубликовано: 28.08.2024

Treatment of cardiotoxicity in patients with invasive breast cancer during neoadjuvant chemotherapy

Grigorii A. Ignatenko¹, Igor E. Sedakov^{1, 2}, Olga V. Kolycheva^{1, 2}, Oleg I. Kaganov^{3, 4},
Andrei E. Orlov^{3, 4}, Nadezhda N. Bondarenko¹

¹M. Gorkiy Donetsk State Medical University (Donetsk, Russian Federation)

²G.V. Bondar Republican Cancer Center (Donetsk, Russian Federation)

³Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

⁴Samara Regional Clinical Oncology Center (Samara, Russian Federation)

Abstract

Aim – assessment of the effectiveness of complex therapy to reduce the development of early cardiovascular complications.

Materials and methods. Information from medical histories and outpatient follow-up cards of 139 patients with invasive breast cancer was analyzed:

in the G.V. Bondar Republican Cancer Center 64 patients (main and control groups); as an additional comparison group, the study included 75 patients of the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary. Patients in the control group (33 people) and the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

group (75 people) received standard therapy (RUSSCO, recommendations, 2023): doxorubicin 60 mg/m² IV on day 1 + cyclophosphamide 600 mg/m² IV on day 1 Day 4 – 4 courses. In 31 patients of the main observation group, in addition to similar drug treatment, in order to prevent the development of early cardiovascular complications, the method was used, which included 7 courses before the start of 1 cycle of chemotherapy + 3 courses of interval normobaric hypoxic therapy (INHT) before the start of each subsequent cycle of chemotherapy.

Results. When analyzing the total effectiveness of treatment between the groups of patients, statistically significant differences were obtained: the

control and main groups were compared ($\chi^2=5.4$, $p=0.03$), the group of the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary group and the main group ($\chi^2=3.45$, $p=0.076$).

Conclusions. Hypoxic therapy significantly affects the quality of life of patients. For all indicators reflecting quality of life, traditional treatment was inferior to combination drug therapy with INHT.

Keywords: normobaric therapy, cardiotoxicity, anthracyclines, cardiovascular diseases, malignant tumors.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Ignatenko GA, Sedakov IE, Kolycheva OV, Kaganov OI, Orlov AE, Bondarenko NN. Treatment of cardiotoxicity in patients with invasive breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(3):203-209. <https://doi.org/10.35693/SIM634107>

Information about authors

Grigoriy A. Ignatenko – A.M. of NAMSU, PhD, MD, Professor, Rector.

<https://orcid.org/0000-0003-3611-1186> E-mail: gai-1959@mail.ru

Igor E. Sedakov – PhD, MD, Professor of the G.V. Bondar Department of Oncology and

Radiology; head physician. <https://orcid.org/0000-0003-0500-3940>

Olga V. Kolycheva – PhD, Associate professor of the G.V. Bondar Department of

Oncology and Radiology; oncologist at the department of antitumor drug therapy №1.

<https://orcid.org/0009-0004-7372-9465> E-mail: kolycheva.olga@googlemail.com

Oleg I. Kaganov – PhD, MD, Professor, Head of the Department of Oncology;

Deputy Chief Physician for Research. <https://orcid.org/0000-0002-4569-1031>

E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru

Andrei E. Orlov – PhD, Associate professor of the Department

of Quality Management in Healthcare; head physician.

<https://orcid.org/0000-0003-3957-9526>

E-mail: info@samaraonco.ru

Nadezhda N. Bondarenko – PhD, MD, Professor, Head of the V.N. Kazakov

Department of Physiology with the Laboratory of Theoretical and Applied

Neurophysiology. <https://orcid.org/0000-0001-7452-7006>

Corresponding Author

Olga V. Kolycheva

Address: G.V. Bondar Republican Cancer Center, Polotskaya st.,

2a Donetsk, Donetsk Public Republic, Russia, 283092.

E-mail: kolycheva.olga@googlemail.com

Received: 07.07.2024

Accepted: 06.08.2024

Published: 28.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 году в мире было зарегистрировано 2,26 млн новых диагнозов рака молочной железы (РМЖ) и 685 тыс. случаев смерти [1]. В Донецкой Народной Республике отмечается рост удельного веса рака молочной железы в структуре заболеваемости новообразованиями среди женщин: с 20,4% в 2016 году до 25,7% в 2022 году, в Самарской области этот показатель составил 20,1% и 21,6% соответственно.

От сердечно-сосудистых заболеваний в 2019 году умерло 17,9 млн человек, что составляет 32% всех смертей в мире. Из этих смертей 85% были вызваны сердечным приступом и инсультом. Из 17 млн преждевременных смертей (в возрасте до 65 лет) от неинфекционных заболеваний в 2019 году 38% были вызваны ССЗ [2].

У пациентов с диагнозом РМЖ с преобладающими сопутствующими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые, результаты выживаемости хуже, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний [3].

В когортном исследовании, проведенном в США ($n=63\,566$), пациенты с диагнозом РМЖ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) имели в 1,24 раза более высокий риск смертности по сравнению с пациентами без ССЗ [4]. Вследствие кардиотоксичности такие методы лечения РМЖ, как лучевая терапия, могут способствовать возникновению сердечно-сосудистых осложнений в краткосрочной и долгосрочной перспективе [5].

В 2018 году Американская кардиологическая ассоциация опубликовала научное заявление о ССЗ и РМЖ с целью обзора пересечения обоих заболеваний, включая общие факторы риска и кардиотоксичность лечения. Авторы указали, что у пожилых женщин ССЗ представляют больший риск смертности, чем сам диагноз рака [6].

Через 10 лет после постановки диагноза вероятность смерти от других причин, помимо РМЖ, среди которых наиболее распространены болезни сердца (1727 из 7271 случая смерти), составила 0,20, тогда как вероятность смерти от РМЖ составила всего 0,04 [7]. Кроме того, исследование C. Ramin и соавт. (2021) показало, что выжившие после РМЖ

имели более высокий риск смертности от ССЗ более чем через 7 и 8 лет после постановки диагноза соответственно по сравнению с женщинами без РМЖ [8].

Систематический обзор 2017 года, включающий 14 исследований разного дизайна, также показал более высокую смертность от ССЗ среди женщин с диагнозом РМЖ по сравнению с общей популяцией [9].

Специалисты медицинского центра Университета Гамбурга-Эппендорфа проследили смертность почти одиннадцати тысяч женщин от 50 до 74 лет, 3 555 из которых успешно пролечили ранний РМЖ. В группе контроля наблюдались 7 334 женщины без анамнеза злокачественной опухоли. Все женщины были включены в исследование с 2002 по 2005 год, к июлю 2020 года средний срок наблюдения когорт достиг 16,1 года [10]. Ученых интересовало только фатальное течение заболеваний сердечно-сосудистой системы у перенесших карциному и без нее. Сердечно-сосудистая патология в самом начале исследования отмечалась у 15,2% включенных в каждую из групп наблюдения. В течение полутора десятилетий в онкологической группе от сердечного заболевания скончалась каждая третья, в группе контроля – 19,1%, то есть каждая пятая женщина [10].

Наличие ССЗ у женщины моложе 65 лет повышало риск смерти от всех причин на 22%, по сравнению с контрольной группой вероятность смерти пациента с онкологической патологией увеличивалась на 79%.

После 65-летия вероятность смерти при исходной кардиальной патологии возрастала на 44%, при этом у онкологических пациенток она была на 59% выше, чем у женщин в контрольной группе.

Немецкие исследователи заключили, что ССЗ являются частой причиной осложнений любой патологии и достоверно связаны со смертностью, но чаще всего они возникают у онкологических больных, в частности, больных карциномой молочной железы [10].

Лечение рака включает традиционные антрациклиновые препараты, а также некоторые новые таргетные препараты. Эти препараты могут прямо или косвенно

вызывать сердечно-сосудистые повреждения посредством различных механизмов и приводить к увеличению риска ССЗ. Кардиотоксичность служит одним из основных факторов, влияющих на качество жизни и прогноз онкологических больных [11].

В настоящее время интенсивно развивается воздействие на организм человека газовыми гипоксическими смесями (с пониженным до 10–12% содержания кислорода) в целях терапии и профилактики многих заболеваний. В частности, одним из эффективных способов профилактики развития кардиоваскулярных осложнений является «Нормобарическая гипокситерапия» (метод повышения резистентности организма с помощью прерывистой гипоксической стимуляции). Суть метода интервальной гипоксической терапии – циклическое снижение уровня кислорода в крови до индивидуального адаптационного уровня с последующим возвращением к исходным, комфортным для пациента, значениям. При этом замена в период реоксигенации нормоксических периодов на гипероксические (30–40% O_2) существенно увеличивает амплитуду воздействующего тренирующего фактора без углубления гипоксии и как следствие – без развития побочных эффектов, а также позволяет в процессе терапевтического воздействия добиться максимального восстановления функционального состояния пациента после полученной нагрузки (гипоксическое воздействие). Проведение базисных и поддерживающих сеансов интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ) предполагает комплексное воздействие, включающее клинические проявления гипертензивного синдрома, оптимизацию величины и суточной вариабельности АД, уменьшения ЧСС, нарушений сердечного ритма, улучшение микроциркуляторных, метаболических, адгезивно-агрегационных, воспалительных параметров, лежащих в основе длительной комплексной кардио- и вазопротекции, улучшения комплаентности и качества жизни [12].

Основой в механизме действия газовых гипоксических смесей является усиление транспорта кислорода к тканям, а также тренировка ферментативных процессов биологического окисления и воспроизводство макроэргических соединений. Это ведет к активации всей группы антиоксидантных ферментов. Применение гипокситерапии у онкологических больных основано на нивелировании оксигенации нормальных и опухолевых тканей.

Эффективность использования ИНБГТ в лечении кардиоваскулярных заболеваний неоднократно подтверждена многими исследованиями, в частности, в лечении артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой патологии [13, 14].

Принимая во внимание сердечно-сосудистые реакции среди различных компенсаторных механизмов и физиологических реакций на гипоксическую терапию, они могут предоставить достаточные доказательства пользы для сердечно-сосудистой системы и терапевтического эффекта при ССЗ.

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности применения комплексной терапии с целью уменьшения развития ранних кардиоваскулярных осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основе данного многоцентрового проспективного исследования проанализированы сведения из историй болезни и амбулаторных карт диспансерного наблюдения 139 пациенток с инвазивным РМЖ, которые в соответствии со стандартами лечения получали неоадьювантную полихимиотерапию. Из них 64 пациентки (основная и контрольная группы) проходили лечение в РОЦ имени профессора Г.В. Бондаря. 75 пациенток (дополнительная группа сравнения) проходили лечение в СОКОД.

Возраст пациентов основной и контрольной групп варьировался от 21 года до 65 лет. Средний возраст больных составил $49,31 \pm 6,40$ года, медиана – 50 лет. Пациентки дополнительной группы сравнения представлены в возрастной категории от 25 до 65 лет, средний возраст составил $48,3 \pm 6,4$ года, медиана – 49 лет.

Отбор пациентов для участия в исследовании осуществлялся согласно критериям включения / исключения с учетом принципов рандомизации. Все отобранные пациенты детально ознакомлены с задачами исследования, программой лечебно-диагностических мероприятий и дали свое письменное информированное согласие на лечение и динамическое наблюдение.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, стадии заболевания IIА–IIIС, морфологическая верификация РМЖ, отсутствие беременности и лактации. **Критерии исключения:** наличие противопоказаний для назначения препаратов доксорубицин и/или циклофосфамид, непереносимость гипоксии, сердечная недостаточность 2В – 3 степени, ФК 3–4 степень по NYHA, артериальная гипертензия (АГ) 3 степени и гипертоническая болезнь (ГБ) 3 стадии, инфаркт миокарда/инсульт в анамнезе/статусе, I и IV стадии заболевания РМЖ, в анамнезе синхронное/метахронное злокачественное новообразование.

После скринингового и инициализирующего этапов методом случайной выборки больные были рандомизированы в три однотипные по возрасту, длительности и тяжести заболевания группы (**таблица 1**).

Пациенты контрольной группы (33 человека) и группы СОКОД (75 человек) получали стандартную терапию (RUSSCO, рекомендации 2023): доксорубицин 60 мг/м² в/в в первый день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в первый день – 4 курса.

31 пациентке основной группы наблюдения, кроме аналогичного медикаментозного лечения, с целью профилактики развития ранних кардиоваскулярных осложнений был использован метод ИНБГТ по стандартной методике при помощи гипоксикаторов («ГИП 10–1000–0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», Newlife, Россия), включающий в

Стадия заболевания	Группы сравнения		
	Группы РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря	Группа СОКОД (n=75)	
	Контрольная (n=33)	Основная (n=31)	
IIA ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$)	10 (30,3%)	10 (32,3%)	22 (29,3%)
IIB ($T_{2-3}N_{0-1}M_0$)	12 (36,3%)	11 (35,6%)	28 (37,3%)
IIIA ($T_{1-3}N_{1-2}M_0$)	8 (24,4%)	7 (22,4%)	18 (24,0%)
IIIB ($T_{4}N_{0-2}M_0$)	3 (9,0%)	2 (6,5%)	6 (8,0%)
IIIC ($T_{1-4}N_{3}M_0$)	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям заболевания в группах сравнения

Table 1. Patient distribution by disease stages on comparison groups

себя 7 курсов перед началом 1 цикла химиотерапии + по 3 курса ИНБГТ перед началом каждого последующего цикла химиотерапии (**рисунок 1**).

Для коррекции явлений кардиотоксичности во всех группах с учетом индивидуального титрования использовались препараты рамирил (2,5 мг/сут – 10 мг/сут) и/или биспролол (1,25 мг/сут – 10 мг/сут) согласно рекомендациям RUSSCO «Кардиоваскулярная токсичность», 2023.

При оценке кардиотоксичности проводимой терапии, согласно рекомендациям ESMO 2016, использован комплекс следующих методов: перед каждым циклом химиотерапии – общеклинические исследования (опрос, осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация, измерение артериального давления, подсчет частоты сердечных сокращений); клинический анализ крови и мочи; определение концентрации уровня РФМК, Д-димера, фибриногена; инструментальные исследования (ЭКГ покоя); ведение дневника контроля АД.

В процессе проведения иницирующего обследования и в последующем после 2, 4 циклов полихимиотерапии в ходе динамического оценивания: исследование уровня маркеров – тропонин I, натрийуретический пептид В-типа, инструментальные – трансторакальная эхокардиография, доплерография, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование ВСР.

Также перед началом каждого цикла химиотерапевтического лечения производилась оценка состояния пациента с учетом его общего состояния, статуса ECOG, показателей анализов крови и токсичности химиотерапии. Для оценки параметров качества жизни использовали русскоязычный кардиологический опросник SF-36.

В процессе проведения иницирующего обследования и в последующем в ходе динамического повторения исследований оценивали следующие показатели кардиотоксичности: фракцию выброса левого желудочка, систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, сердечный маркер тропонин I, мозговой натрийуретический пептид сердечного типа. Оценивали показатели гемостаза: концентрацию уровня РФМК, концентрацию фибриногена, уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов.

Сравнение распределения по группам эффективности выполнялось с использованием критерия χ^2 -Пирсона.

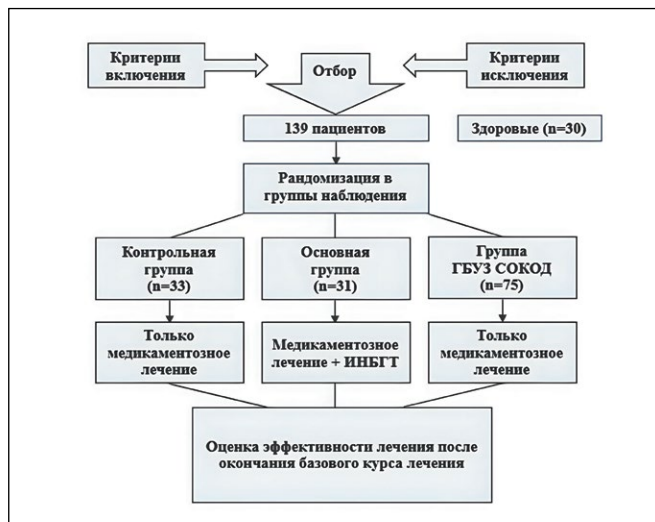


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Figure 1. Study design.

Сопутствующая патология	Группы сравнения		
	Контрольная (n=33)	Основная (n=31)	Группа СОКОД (n=75)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в неактивной фазе	5 (15,1%)	6 (18,1%)	11 (14,7%)
Ожирение	18 (54,5%)	17 (54,8%)	42 (56,0%)
Сахарный диабет	9 (27,2%)	10 (32,3%)	24 (32,0%)
Остеоартроз суставов/позвоночника	13 (39,4%)	12 (38,7%)	28 (37,3%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	8 (24,2%)	7 (22,6%)	20 (26,7%)
Ишемическая болезнь сердца	14 (42,4%)	12 (38,7%)	31 (41,3%)
Атеросклероз экстракраниальных сосудов	20 (60,6%)	19 (61,3%)	49 (65,3%)
Артериальная гипертензия	25 (75,6%)	23 (74,2%)	58 (77,3%)
Без сердечно-сосудистых заболеваний	8 (22,2%)	6 (19,3%)	16 (21,3%)

Примечания: $p < 0,001$.

Таблица 2. Сопутствующая патология у больных РМЖ в группах сравнения

Table 2. Concomitant pathology in breast cancer patients in comparison groups

Достоверность различий средних значений исследуемых параметров до и после проведения ИНБГТ, а также между исследуемыми группами верифицировали с применением t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Контрольная и основная группы больных были статистически однородными по возрасту ($t=1,2$, $p=0,38$), длительности гипертензивного синдрома ($t=1,4$, $p=0,22$), стадии ГБ и степени АГ ($\chi^2=0,8$, $p=0,11$ и $\chi^2=1,3$, $p=0,55$), стадии ХСН ($\chi^2=0,3$, $p=0,65$), стадии заболевания. Также группы пациентов статистически не различались от группы условно здоровых людей по возрасту ($\chi^2=0,8$, $p=0,56$) и полу ($\chi^2=2,1$, $p=0,11$). Статистически значимых различий между контрольной группой пациентов и группой СОКОД выявлено не было ($p=0,3$).

В зависимости от наиболее часто встречаемой сопутствующей патологии у больных РМЖ были выделены следующие группы (**таблица 2**).

Анализ сопутствующей патологии у пациентов РОЦ имени профессора Г.В. Бондаря и группы СОКОД указывает на доминирование артериальной гипертензии у исследуемых, которая встречается более чем у 70% пациентов в трех группах. Атеросклерозом экстракраниальных сосудов страдает более 60% больных: 20 и 19 пациентов в контрольной и основной группе соответственно и 49 пациентов в группе СОКОД. У более чем половины исследуемых в трех группах встречается ожирение. Более 40% пациентов страдает ишемической болезнью сердца. Сахарный диабет встречается у трети исследуемого контингента.

Доминирующими жалобами пациентов трех групп исследования явились повышенная утомляемость и сердцебиение. Почти половина (46%) исследуемых предъявляли жалобы на нарушение сна. Более трети опрошенных в каждой группе исследования жаловались на страх / тревогу и раздражительность (**таблица 3**).

Анализ результатов у больных, проходивших лечение в РОЦ имени профессора Г.В. Бондаря, показал, что после применения ИНБГТ в основной группе отмечалось достоверное снижение частоты сердечных сокращений: с $72,8 \pm 9,6$ до $68,1 \pm 6,7$ уд./мин. ($p=0,03$, $t=-2,24$, $\chi^2=33,68$), фракция выброса ЛЖ в основной группе снизилась на 5,8% по окончании курсов терапии ($p < 0,001$). В ходе исследования в группе с гипокситерапией систолическое АД

снизилось со $176,7 \pm 2,22$ до $150,8 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$, $t = -47,2$, $\chi^2 = 12,2$), а диастолическое АД – со $108,1 \pm 2,0$ до $80,4 \pm 1,71$ мм рт. ст. ($p < 0,001$, $t = -58,6$, $\chi^2 = 57,07$).

У пациентов контрольной группы и группы СОКОД, находившихся только на медикаментозном лечении, отмечается незначительное снижение ЧСС: с $78,8 \pm 9,6$ до $76,8 \pm 9,6$ уд./мин. ($p = 0,4$, $t = -0,846$, $\chi^2 = 2,3$) и с $80,2 \pm 8,5$ до $78,1 \pm 5,6$ уд./мин. ($p = 0,076$, $t = -1,78$, $\chi^2 = 3,41$) в контрольной группе и группе СОКОД соответственно, ФВ левого желудочка снизилась лишь на 2,8 и 2,3% в указанных группах ($p = 0,042$). Также наблюдалось незначительное снижение САД: с $177,8 \pm 2,1$ до $175,2 \pm 2,01$ мм рт. ст. ($p = 0,12$, $t = 1,3$, $\chi^2 = 2,5$) и с $180,4 \pm 2,3$ до $178,8 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p = 0,042$, $t = -1,75$, $\chi^2 = 1,82$) в контрольной группе и группе СОКОД, при этом ДАД снижалось с $110,2 \pm 2,8$ до $108,6 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p = 0,21$, $t = -1,91$, $\chi^2 = 0,24$) в контрольной группе, с $115,2 \pm 1,9$ до $113,7 \pm 3,1$ мм рт. ст. в группе СОКОД ($p = 0,57$, $t = -0,832$, $\chi^2 = 1,74$) (таблица 4).

Средние значения NT-proBNP до начала лечения превышали референсные нормы. Однако на фоне проведения терапии наблюдалось достоверное его снижение ($p < 0,001$). Исходные значения маркера тропонина I находились в пределах нормальных значений. В процессе прохождения всех курсов терапии статистически значимой динамики этого параметра не наблюдалось ($p = 0,71$).

К моменту окончания лечения уменьшилось число пациентов с высоким и очень высоким риском за счет перехода в группу низкого и среднего риска и составило 64,5%. При этом 35,5% пациентов оказались с низким или средним риском. Это свидетельствует о значительном снижении сердечно-сосудистого риска.

Повышение концентрации уровня РФМК выявлено у 48 (75%) из 64 обследованных пациентов обеих групп в РОЦ имени профессора Г.В. Бондаря и у 59 (78,7%) из 75 пациентов по данным СОКОД, что указывает на повышенное тромбообразование у большего количества больных даже при первичном обследовании.

Снижение концентрации уровня РФМК наблюдалось в обеих группах, однако статистически значимая динамика наблюдалась в группе пациентов с курсом гипокситерапии ($p = 0,02$). Также были отмечены тенденция к снижению концентрации фибриногена между первым и вторым этапами обследования в контрольной группе и статистически значимое снижение в основной группе ($p = 0,031$). Полученные результаты в основной группе, по нашему мнению, отражают меньший риск тромботических осложнений.

Таким образом, при сравнении динамики функциональных показателей и показателей гемостаза пациентов в трех группах исследования имеются статистически значимые отличия в пользу основной группы.

Гипокситерапия как компонент комплексной терапии оказывала чуть большее воздействие на сокращение частоты желудочковой экстрасистолы – 4,4% в основной группе против 2,2% в контрольной группе и 3,6% в группе СОКОД (рисунок 2).

Относительно синусовой тахикардии выявлено, что лечение в основной группе оказалось более эффективным с разницей до и после лечения 12,8% против 6,7% и 5,1% ($p < 0,001$, $t = -23,1$, $\chi^2 = 41,7$). Оба способа лечения практически идентично влияли на частоту синусовой аритмии.

Жалобы	Группы сравнения					
	Контрольная (n=33)		Основная (n=31)		Группа СОКОД (n=75)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Повышенная утомляемость	26	78,8	20	64,5	65	86,6
Сердцебиение	18	54,5	13	41,2	45	60,0
Головная боль	10	30,3	7	22,6	26	34,7
Боль в прекардиальной области	7	21,2	3	9,7	21	28,0
Онемение рук и стоп	10	30,3	8	25,8	23	30,6
Перебои в работе сердца	11	33,3	8	25,8	26	34,7
Страх / тревога	14	42,4	10	32,3	30	40,0
Нарушение сна	15	45,5	13	41,9	40	53,3
Раздражительность	13	39,4	9	29,0	26	34,7

Примечания: $p < 0,001$.

Таблица 3. Жалобы пациентов с РМЖ в группах сравнения

Table 3. Complaints of patients with breast cancer in comparison groups

Снижение частоты при этом составило в основной группе 4,3%, в контрольной – 6,6%, группе СОКОД – 5,3%.

Качество жизни является одной из наиболее важных, но зачастую плохо достижимых целей лечения. У больных контрольной группы были получены менее оптимистичные результаты по сравнению с группой здоровых. Показатели качества жизни пациентов представлены на рисунке 3.

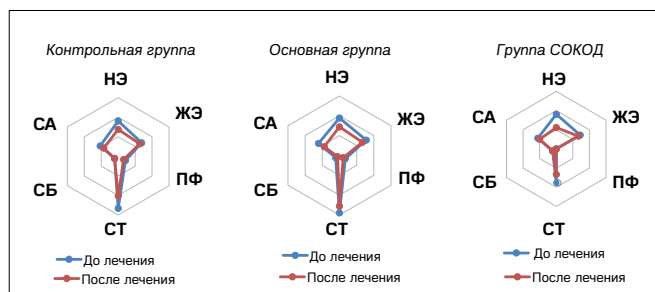
Согласно результатам анализа пациентов из РОЦ имени профессора Г.В. Бондаря, нарушения сна имели место в 49% (30 пациентов из 64) случаев. На фоне лечения в контрольной группе наметилась тенденция к снижению частоты этого симптома (на 13,3%). Вместе с тем более интенсивная редукция наблюдалась в основной группе (на 30,8%). По данным СОКОД, нарушения сна встречались в

Показатели	Этапы обследования	Группы исследуемых			Здоровые люди (n=39)
		Контрольная (n=33)	Основная (n=31)	СОКОД (n=75)	
ФВ, %	I	70,9±2,24	69,9±1,1	72,5±2,4	64,9±2,22
	II	68,1±1,9	64,09±2,4*	70,2±1,5	
САД, мм рт. ст.	I	177,8±2,1	176,7±2,22	180,4±2,3	139,0±1,0
	II	175,2±2,01	150,8±2,1*	178,8±2,2	
ДАД, мм рт. ст.	I	110,2±2,8	108,1±2,0	115,2±1,9	79,8±2,1
	II	108,6±2,2	80,4±1,71*	113,7±3,1	
ЧСС, уд./мин.	I	78,8±9,6	72,8±9,4	80,2±8,5	70,1±2,7
	II	76,8±9,6	68,1±6,7*	78,1±5,6	
Тропонин I (Т1, нг/мл, 0,03-50)	I	1,03±0,48	1,56±0,97	1,04±0,6	0,879±2,0
	II	0,86±0,037	0,853±0,035	0,9±0,05	
NT-proBNP (пмоль/л, 0-14,29)	I	43,43±12,48	42,56±13,97	44,5±12,6	39,0±11,8
	II	29,6±7,38*	28,88±8,53*	30,7±7,4	
РФМК, мг/мкл	I	9,7±6,58	9,7±6,58	10,2±6,2	3,95±2,5
	II	8,9±5,68	4,8±2,8*	9,1±5,5	
Фибриноген, г/л	I	6,8±0,01	6,9±0,18	6,9±0,04	3,35±1,17
	II	6,9±0,09	5,2±0,06*	7,0±0,1	
Гемоглобин, г/л	I	125±1,05	126±1,15	127±1,1	120,4±2,4
	II	118±1,25	124±2,2	120±1,3	
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	I	9,3±1,24	8,1±1,04	9,5±1,3	7,6±0,72
	II	7,5±2,1	6,7±2,01	7,7±2,2	
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	I	345,2±1,5	346,4±1,85	347,5±1,5	248±15,6
	II	340,5±1,81	330,6±0,28	342,2±1,7	
Критерий Пирсона = 11.995, p = 0.002					

Примечания. 1. Этапы обследования: I – до лечения, II – после 4 курсов; 2. * – различия между аналогичными показателями на I и II этапах лечения статистически достоверны ($p < 0,001$).

Таблица 4. Динамика функциональных показателей и показателей гемостаза в группах сравнения

Table 4. Dynamics of functional indicators and hemostasis indicators in comparison groups



Примечания: НЗ – наджелудочковая экстрасистолия; ЖЗ – желудочковая экстрасистолия; ПФ – пароксизмы фибрилляции предсердий; СТ – синусовая тахикардия; СБ – синусовая брадикардия; СА – синусовая аритмия.

Рисунок 2. Динамика нарушений ритма у больных РМЖ до и после лечения в группах сравнения.

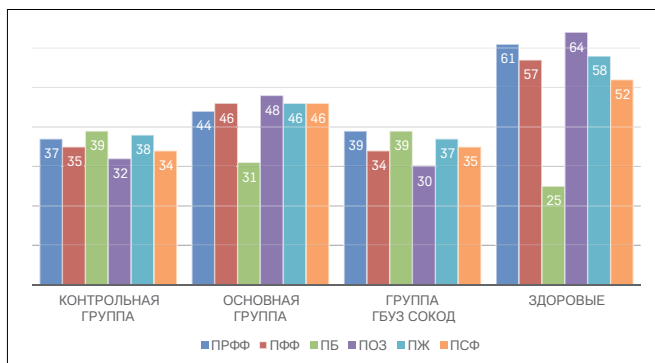
Figure 2. Dynamics of rhythm disturbances in patients with breast cancer in comparison groups before and after treatment.

53,3% (40 пациентов из 75) случаев, отмечается снижение частоты данного явления на 7,5% (**рисунок 4**).

Произведена оценка эффективности проводимого лечения у всех пациентов. По данным РОЦ имени профессора Г.В. Бондаря, в контрольной группе полный ответ наблюдался у четырех (12,1%) пациентов, частичный ответ – у двадцати (60,6%) пациентов, стабилизации достигли восемь (24,2%) пациентов, прогрессии – один пациент (3,1%). В основной группе полный ответ наблюдался у четырех (12,9%) пациентов, частичный ответ – у двадцати одного (67,7%) пациента, стабилизации достигли шесть (19,4%) пациентов, прогрессии не наблюдалось.

Анализируя результаты лечения пациентов в СОКОД, можно определить следующее: полный ответ наблюдался у восьми (10,7%) пациентов, частичный ответ – у пятидесяти двух (69,3%) пациентов, стабилизации достигли тринадцать (17,3%) пациентов, прогрессии – два пациента (2,7%).

Дозозависимый режим был соблюден у всех пациентов с диагнозом РМЖ. Удлинение межкурсового промежутка было вынужденным у двух пациентов основной группы, у пяти пациентов контрольной группы и у девяти пациентов группы СОКОД. Одна пациентка основной группы была госпитализирована в связи с пароксизмом фибрилляций



Примечания: ПРФ – показатель ролевой физической функциональности; ПФ – показатель физической функциональности; ПБ – показатель боли; ПОЗ – показатель общего здоровья; ПЖ – показатель жизнеспособности; ПСФ – показатель социального функционирования; ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования; ППЗ – показатель психологического здоровья.

Рисунок 3. Показатели качества жизни обследованных больных в группах сравнения до лечения и после, а также у здоровых (шкала SF-36).

Figure 3. Quality of life indicators of the examined patients in the comparison groups before and after treatment, as well as in healthy people (SF-36 scale).

предсердий. У пяти пациенток контрольной группы, у одной пациентки основной группы и у шести пациенток СОКОД наблюдались неконтролируемые показатели артериального давления, в связи с чем была определена коррекция гипотензивной терапии с целью достижения целевых уровней АД. У трех (4,0%) пациентов СОКОД были выявлены симптомные умеренные дисфункции сердца, в связи с чем у этих пациентов была назначена коррекция сердечной недостаточности.

■ ВЫВОДЫ

1. Прерывистая нормобарическая гипоксия, развивающаяся при дыхании газовой гипоксической смесью, содержащей 10% кислорода и 90% азота, приводит к нормализации эколого-физиологических механизмов адаптации к факторам окружающей среды, лежащим в основе развития патологических состояний организма. ИНБГТ является клинически эффективным методом профилактики и лечения кардиотоксичности у 87,9% больных РМЖ ПА-ШС стадии. Выраженный положительный клинический эффект адаптации к интервальной нормобарической гипоксии и коррекция показателей функций сердечно-сосудистой системы достигнуты у 80% больных с диагнозом РМЖ при проведении гипокситерапии в дополнение к стандартному неоадьювантному лечению.

2. Курс гипоксической терапии приводит к достоверному улучшению основных показателей количества и качества здоровья.

3. При адаптации к интервальной нормобарической гипоксии у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы отмечается достоверное уменьшение количества неблагоприятных адаптационных реакций, в частности, нарушения сна у больных РМЖ с 41,2% до 29,0% ($p < 0,05$) основной группы исследования со стандартной схемой лечения и дополнительным курсом ИНБГТ.

4. При суточном мониторингировании артериального давления после курса гипоксической терапии отмечается уменьшение гипертонической нагрузки ниже 15,5% и сокращение продолжительности эпизодов подъема артериального давления в большей степени, чем после курса медикаментозной терапии.

5. Адаптация к прерывистой нормобарической гипоксии обладает защитным действием против слишком низкого падения артериального давления в ночное время. При повышенной вариабельности артериального давления наблюдается менее выраженный эффект гипоксической и медикаментозной терапии.

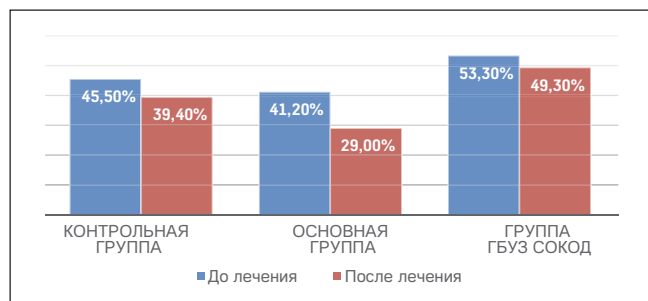


Рисунок 4. Сонология исследованных больных РМЖ до и после лечения в группах сравнения.

Figure 4. Sonology of the examined patients with breast cancer in comparison groups before and after treatment.

6. У больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы адаптация к нормобарической гипоксии приводит к нормализации ряда клинико-лабораторных показателей. После курса адаптации к интервальной нормобарической гипоксии у больных с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью отмечаются сдвиги в системе гемостаза, отражающие уменьшение активности свертывающей системы крови и активацию фибринолиза. При анализе суммарной эффективности лечения между группами больных были получены статистически достоверные различия. Сравнивая контрольную и основную группу: $\chi^2=5,4$, $p=0,03$, группу СОКОД и основную группу: $\chi^2=3,45$, $p=0,076$.

7. Гипоксическая терапия достоверно влияет на уровень качества жизни больных. По всем показателям, отражающим качество жизни, традиционное лечение уступало комбинированной медикаментозной терапии с ИНБГТ.

8. Лечение с включением ИНБГТ оказалось более эффективным, поскольку оказывало позитивное влияние

на физические, настроенческие и социальные факторы качества жизни.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика уменьшения развития кардиотоксичности, связанной с лечением онкопатологий, может довольно успешно осуществляться при помощи ИНБГТ, обладающей комплексом патогенетически обоснованных корректирующих эффектов, способствующих снижению АД, системной артериальной вазодилатации, оптимизации органной макро- и микроциркуляции, улучшению диастолических характеристик левого желудочка сердца, эукинезиса системной гемодинамики.

Гипокситерапия как компонент лечебной программы позволит оптимизировать количество рекомендуемой дозой интенсивности, избежать редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Г.К. Игнатенко – руководство сбором материала в Донецке, редактирование статьи. И.Е. Седakov – сбор и обработка материала в Донецке. О.В. Колычева, Н.Н. Бондаренко – написание статьи. А.Е. Орлов – руководство сбором материала в Самаре, редактирование статьи. О.И. Каганов – сбор и обработка материала в Самаре. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. G.K. Ignatenko – supervision of material collection in Donetsk, article editing. I.E. Sedakov – material collection and processing in Donetsk. O.V. Kolychева, N.N. Bondarenko – article writing. A.E. Orlov – supervision of material collection in Samara, article editing. O.I. Kaganov – material collection and processing in Samara. The authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Arnold M, Morgan E, Rumgay H, et al. Current and future burden of breast cancer: global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022;66:15-23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>
- World Health Organization. *Prevention of cardiovascular disease: pocket guidelines for assessment and management of cardiovascular disease*. Geneva, 2020.
- Salas M, Henderson M, Sundararajan M, et al. Use of comorbidity indices in patients with any cancer, breast cancer, and human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: A systematic review. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0252925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252925>
- Patnaik JL, Byers T, Diguseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011;13:R64. <https://doi.org/10.1186/bcr2901>
- Koene RJ, Prizment AE, Blaas A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016;133:1104-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>
- Mehta LS, Watson KE, Barac Ana, et al. American heart association cardiovascular disease in women and special populations committee of the council on clinical cardiology, council on cardiovascular and stroke nursing, and council on quality of care and outcomes research: cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2018;137(8):e30-e66. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000556>
- Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:4952-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.0499>
- Ramin C, Schaeffer ML, Zheng Z, et al. All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors in CLUE II, a Long-Standing Community-Based Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(2):137-145. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa096>
- Gernaat SAM, Ho PJ, Rijnberg N, et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164(3):537-555. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4282-9>
- Möhl A, Behrens S, Flaßkamp F, et al. The impact of cardiovascular disease on all-cause and cancer mortality: results from a 16-year follow-up of a German breast cancer case-control study. *Breast Cancer Res*. 2023;25(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01680-x>
- Semiglazova TYu, Teletaeva GM, Kozyavin NA, Zagatina AV. Diagnosis and prevention of cardiotoxicity in patients with breast cancer from the standpoint of an oncologist and a cardiologist. *Tumors of female reproductive system*. 2017;13(3):17-27. (In Russ.). [Семиглазова Т.Ю., Телетаева Г.М., Козьявин Н.А., Загати́на А.В. Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиций онколога и кардиолога. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017;13(3):17-27]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-3-17-27>
- Bestavashvili A, Glazachev O, Bestavashvili A, et al. The Effects of Intermittent Hypoxic-Hyperoxic Exposures on Lipid Profile and Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:700826. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.700826>
- Velizhanina IA, Gapon LI, Evdokimova OV, et al. Efficacy of intermittent normobaric hypoxic training in the treatment of arterial hypertension assessed by 24-hour blood pressure monitoring. *Journal of Clinical Practice*. 2017;4:51-55. (In Russ.). [Велижанина И.А., Гапон Л.И., Евдокимова О.В., и др. Оценка эффективности прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении артериальной гипертензии по данным суточного мониторирования артериального давления. *Клиническая практика*. 2017;4:51-55]. URL: <https://www.clinpractice.ru/upload/iblock/6cf/6cf83ddb2369eed807deb0642718d09c.pdf>
- Potievskaya VI, Simonenko VB, Ermolaev AL, Stepanyants OS. Hypoxic therapy of arterial hypertension in patients with different levels of variability of arterial pressure. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2003;12:22-25. (In Russ.). [Потиевская В.И., Симоненко В.Б., Ермолаев А.Л., Степанянц О.С. Гипоксическая терапия артериальной гипертензии у больных с различным уровнем вариабельности артериального давления. *Клиническая медицина*. 2003;12:22-25].

Оригинальное исследование | Original study article
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM631463>

© This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Организационные особенности выявления вторичного метакронного первично-множественного колоректального рака в группе пациентов с внекишечной онкологической патологией

В.В. Подольский¹, У. Станоевич^{1, 2}, Е.А. Подольская^{1, 2}

¹ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова»
(Курск, Российская Федерация)

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России
(Курск, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – изучить организационные особенности выявления вторичного метакронного первично-множественного колоректального рака (КРР) у пациентов с первичными внекишечными злокачественными новообразованиями (ЗНО).

Материал и методы. Анализировалась медицинская документация 163 онкологических пациентов с внекишечными ЗНО и вторичным метакронным КРР. Пациенты были разделены на подгруппы по профилю диспансерного наблюдения.

Результаты. В 66% (108) случаев пациенты имели установленный диагноз ЗНО четырех подгрупп: кожи, молочной железы, урологической и гинекологической сферы, количество случаев по локализации ЗНО коррелировало с количеством накопленного контингента. КРР на первой стадии выявлен в 24% случаев. Правые отделы толстой кишки были поражены в 22,1% (36) случаев, левые – в 38,7% (63), прямая кишка – в 33,1% (54), опухоли нескольких отделов – в 4,9% (8), анальный рак был выявлен в 1,2% (2) случаев. КРР выявлялся в период от 7 до 678 месяцев после внекишечного ЗНО. Раньше КРР диагностировался при опухолях

кожи и урологической сферы, позже – у пациенток с ЗНО молочной железы и онкогинекологического профиля.

Заключение. Вторичный метакронный КРР чаще диагностируется у женщин (60,7%), средний возраст – 69 лет, у пациентов онкодерматологического (22%), онкоурологического (15,3%), онкомаммологического (15,3%), онкогинекологического (13,5%) профиля диспансерного наблюдения, преимущественно встречается поражение левых отделов ободочной кишки (38,7%). Интервал между обнаружением первичной опухоли и выявлением вторичного КРР зависит от локализации первичного ЗНО ($p=0$). Необходим скрининг КРР не только среди здорового населения, но и в группе пациентов с внекишечными ЗНО: возможно применение иммунохимического количественного теста кала на скрытую кровь на этапе оказания специализированной медицинской помощи по профилю «онкология».

Ключевые слова: колоректальный рак, первично-множественный рак, ранняя диагностика, метакронный рак, скрининг.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Подольский В.В., Станоевич У., Подольская Е.А. Организационные особенности выявления вторичного метакронного первично-множественного колоректального рака в группе пациентов с внекишечной онкологической патологией. Наука и инновации в медицине. 2024;9(3):210-215.
<https://doi.org/10.35693/SIM631463>

Сведения об авторах

Подольский В.В. – врач-эндоскопист эндоскопического отделения.

<http://orcid.org/0000-0002-36029775> E-mail: doc_podolskiy@mail.ru

Станоевич У. – главный врач; д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии.

<http://orcid.org/0000-0002-9057-6227> E-mail: 8318259@gmail.com

Подольская Е.А. – заведующая центром лучевой диагностики; д-р мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и терапии.

<http://orcid.org/0000-0002-1028-1964> E-mail: eap25@mail.ru

Автор для переписки

Подольский Владимир Владиславович

Адрес: ул. Елисеева, 1, хутор Кислино, Курская обл., Россия, 305524.

E-mail: doc_podolskiy@mail.ru

Список сокращений

КРР – колоректальный рак, ЗНО – злокачественное новообразование, ПМР – первично-множественный рак.

Получено: 30.04.2024

Одобрено: 08.07.2024

Опубликовано: 23.07.2024

Organizational features of detection of secondary metachronic primary multiple colorectal cancer in a group of patients with extracolorectal malignancies

Vladimir V. Podolskii¹, Uglesha Stanoevich^{1, 2}, Elena A. Podolskaya^{1, 2}

¹Kursk Oncology Scientific and Clinical Center named after G.E. Ostroverkhov (Kursk, Russian Federation)

²Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation)

Abstract

Aim – to study the organizational features of detection of secondary metachronic primary multiple CRC in patients with primary extracolorectal malignancies.

Material and methods. The medical documentation of 163 oncological patients with extracolorectal malignancies and secondary metachronic CRC was analyzed. The patients were divided into subgroups according to the profile of dispensary observation.

Results. In 66% (108) of cases, patients were diagnosed with malignancies of four subgroups: skin, breast, urological and gynecological spheres, the number of cases of malignancies' localization correlated with the number of accumulated contingent. CRC at stage I was detected in 24% of cases. The right parts of the colon were affected in 22.1% (36) of cases, the left – in 38.7% (63), the rectum – in 33.1% (54), tumors of several departments – in 4.9% (8), anal cancer – in 1.2% (2) of cases. CRC was detected in the period

from 7 to 678 months after extracolorectal malignancies. Earlier, CRC was diagnosed in cases with skin and urological tumors, later, in the group with breast cancer and oncogynecological profile.

Conclusion. The majority of the subjects were women (60.7%), the average age was 69 years. Patients with oncodermatological (22%), oncurological (15.3%), oncomammological (15.3%), oncogynecological (13.5%) profiles, lesions of the left colon (38.7%) and rectum (33.1%) predominated. The time interval between the detection of the primary tumor and the detection of

secondary CRC depends on the localization of the primary malignancies ($p=0$). Screening of CRC is necessary not only among the healthy population, but also in the group of patients with extracolorectal malignancies, it is possible to use an immunochemical quantitative stool test for hidden blood at the stage of providing specialized medical care in the "oncology" profile.

Keywords: colorectal cancer, primary multiple cancer, early diagnosis, metachronic cancer, screening.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Podolskii VV, Stanoevich U, Podolskaya EA. **Organizational features of detection of secondary metachronic primary multiple colorectal cancer in a group of patients with extracolorectal malignancies.** *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(3):210-215. <https://doi.org/10.35693/SIM631463>

Information about authors

Vladimir V. Podolskii – endoscopist of the endoscopy Department.

<http://orcid.org/0000-0002-36029775> E-mail: doc_podolskiy@mail.ru

Uglesha Stanoevich – chief physician; PhD, MD, Professor of the oncology Department.

<http://orcid.org/0000-0002-9057-6227> E-mail: 8318259@gmail.com

Elena A. Podolskaya – head of the radiation diagnostics center; PhD, MD, assistant of the radiation diagnostics and therapy Department.

<http://orcid.org/0000-0002-1028-1964> E-mail: eap25@mail.ru

Corresponding Author

Vladimir V. Podolskii

Address: 1 Eliseeva st., Kisilino farm, Kursk region, Russia, 305524.

E-mail: doc_podolskiy@mail.ru

Received: 30.04.2023

Received: 08.07.2024

Published: 23.07.2024

■ ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) – злокачественное новообразование (ЗНО) ободочной кишки, прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (C18-21)^{1,2}. КРР занимает лидирующие места в структуре онкологических заболеваний – в год его диагностируют у 1,2 млн человек в мире. Новообразованием страдают одинаково мужчины и женщины в возрасте 60–75 лет. Наиболее высока частота КРР в развитых странах Северной Америки, Австралии, Новой Зеландии; в странах Европы показатель имеет промежуточное значение и низок в регионах Азии, Южной Америки и тропической Африки. По прогнозам, риск заболеть КРР в течение жизни составляет 5–7% [1].

В 2022 году в России на учет взято 523 697 пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО, из которых 11,9% (62 530) – страдающие КРР [2]. Таким образом, речь идет о каждом десятом онкологическом пациенте. Актуальность проблемы своевременной диагностики КРР обуславливается 90% пятилетней выживаемости пациентов при локализованных формах. Для сравнения: при IV стадии она составляет 14%. Развитие комплексного онкологического лечения привело к сохранению работоспособности пациентов, высокому качеству их жизни, значительно сузило круг инкурабельных случаев.

Заболевание протекает длительно бессимптомно, затем появляются неспецифические признаки (диспепсия, нарушение стула, кровь в кале, анемия, абдоминальные боли). В запущенных случаях развивается клиника острой или хронической кишечной непроходимости [3].

Скрининг – систематический поиск заболевания в бессимптомной популяции. В вопросе скрининга КРР нет единого мнения. Среди диагностических инструментов предложены тесты кала на скрытую кровь и различные методы визуализации. Среди тестов кала на скрытую кровь выделяют биохимические и иммунохимические (качественные и количественные). В арсенал методов визуализации входят видео- и виртуальная колоноскопия, ирригоскопия. По

сочетанию инструментов скрининг проводят в один или два этапа. Разница в подходах обусловлена финансовой составляющей, требованиями к квалификации персонала, охвату населения [4].

Разногласия по скринингу КРР связаны с довольно жесткими условиями эффективности скрининга. С одной стороны, нозология широко распространена, выявляема и излечиваема на ранней стадии. Диагностические инструменты обладают высокой чувствительностью и специфичностью. С другой стороны, колоноскопия, являясь «золотым» стандартом диагностики КРР, часто отталкивает людей из-за страха боли, ограничениями в питании, необходимостью употреблять большое количество слабительного, требует дорогой аппаратуры и высокой квалификации медицинского персонала, обладает малой пропускной способностью. В этом отношении кал на скрытую кровь лучше отвечает условиям скрининга, т.к. лишен перечисленных недостатков [5].

В 2021 году вышел приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп населения». Первым этапом скрининга (для лиц от 40 до 64 лет 1 раз в 2 года) утвержден тест кала на скрытую кровь, вторым – колоноскопия лицам с положительным результатом теста³. Реализация приказа пока находится в процессе, охват населения остается небольшим. Данная программа ориентирована на здоровое население, а пациенты с ЗНО внекишечной локализации (рак почки, мочевого пузыря, предстательной железы, тела матки, кожи, мягких тканей, костей, молочной железы, щитовидной железы, трахеи, бронхов, легких, головного мозга, печени, поджелудочной железы, области головы и шеи, желудка, пищевода, гемобласты) обследуются по клиническим рекомендациям, в которые не входит обязательное обследование толстого кишечника. Регламентированные в порядке оказания онкологической помощи^{4,5}, сроки также создают временные

¹ Клинические рекомендации «Рак ободочной кишки». Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2022. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/396_3 (07.04.2024).

² Клинические рекомендации «Рак прямой кишки». Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2022. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/554_3 (07.04.2024).

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 №404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп населения». Доступно по: <https://base.garant.ru/401414440/> (07.04.2024).

⁴ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. N 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» (с изменениями и дополнениями). Доступно по: <https://base.garant.ru/400533605/> (07.04.2024)

⁵ Приказ комитета здравоохранения Курской области от 12.05.2022 № 320 «Об организации оказания медицинской помощи по профилю "онкология" на территории Курской области». Доступно по: <https://www.kurskzdrav.ru/ru/doc/> (07.04.2024).

ограничения для диагностики и начала лечения. Кроме того, онкологическая настороженность очень часто исчезает после обнаружения у пациента одной опухоли, и вероятность первично-множественного рака (ПМР) уменьшается. Предприняты попытки формирования рекомендаций по ранней диагностике КРР в группе пациентов с внекишечными ЗНО, но в настоящий момент вопрос остается нерешенным [6].

Первично-множественные ЗНО – это состояние, при котором у одного пациента диагностируются два и более злокачественных образования одновременно или через промежуток времени. Встречаемость первично-множественных злокачественных новообразований в последние годы значительно увеличилась [7].

Первично-множественный КРР – одно из наиболее частых первично-множественных неоплазий, занимающее среди них 17%. В структуре его выделяют системные полинеоплазии (16,2%), несистемные полинеоплазии (59,2%), мультицентричный рак толстой кишки (24,6%). Соотношение синхронного и метакронного рака толстой кишки – 27,7% против 64,6% [1, 8].

Первично-множественный метакронный вторичный КРР – клиническая ситуация, когда опухоль толстой кишки диагностируется у пациента позже, чем 6 месяцев, после диагностики опухоли другой локализации [9].

В литературе приводятся сведения об эволюции КРР: последовательно происходит развитие патологического процесса по цепи «аденома – дисплазия – рак – метастаз». Необходимо 5 лет, чтобы аденома приобрела дисплазию высокой степени, и еще 5 лет, чтобы образовалось ЗНО. Также сообщается, что КРР требуется менее 2 лет, чтобы достичь стадии с циркулярным поражением всех слоев кишечной стенки [10]. Таким образом, в диагностике КРР имеется довольно длительный интервал – около 10 лет, чтобы выявить предраковое заболевание, тем самым предотвратить развитие инвазивной опухоли, после которого теряется контроль над интенсивным прогрессированием заболевания. Согласно данной теории, в случаях вторичного КРР высока вероятность диагностики предракового или раннего опухолевого процесса в толстом кишечнике на этапе установки диагноза первичного ЗНО.

ЦЕЛЬ

Изучить организационные особенности выявления вторичного метакронного первично-множественного КРР у пациентов с первичными внекишечными ЗНО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализировалась медицинская документация 163 онкологических пациентов, поставленных на диспансерный учет в ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова» с 2018 по 2022 год.

Критерии включения: наличие морфологически верифицированного ЗНО внекишечной локализации, вторичное выявление и гистологическая верификация КРР, интервал между диагностикой ЗНО более 6 месяцев. Отдельно изучались особенности распределения наблюдений по подгруппам, выделенным по профилю диспансерного наблюдения. Статистически данные обрабатывались с помощью программы IBM SPSS Statistic 20.0. Количественные переменные

тестировались на нормальное распределение тестом Колмогорова – Смирнова. Дисперсионный анализ проводился с помощью критерия Краскела – Уоллеса. В рамках корреляционного анализа использовались таблицы сопряженности с критерием χ^2 -квадрат. Статистическая значимость верифицировалась вероятностью наблюдения p [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

По полу в исследуемой группе преобладали женщины – 60,7% (99), мужчины составили 39,3% (64). Возраст пациентов от 40 до 95 лет. Среднее значение – 68,7, медиана – 70, мода – 70 лет.

По профилю диспансерного наблюдения пациенты распределены следующим образом: онкодерматологические – 22,1% (36), онкоурологические (рак почки, мочевого пузыря, предстательной железы) и онкомамологические составили по 15,3% (25), онкогинекологические (рак яичника, тела матки, шейки матки, влагалища) – 13,5% (22), с двумя и более внекишечными ЗНО – 11,7% (19), с опухолями области головы и шеи (опухоли головного мозга, щитовидной железы, гортани, глотки, ротовой полости, нижней губы) – по 9,2% (15), с гемобластомами – 4,9% (8), с ЗНО легких – 4,3% (7), с ЗНО желудка – 2,5% (4), с ЗНО мягких тканей и метастатическим раком без первично-выявленного внекишечного очага – по 0,6% (1) случаев (**рисунок 1**).

При проведении анализа профилей диспансерного наблюдения у пациентов исследуемой группы 66% (108) пациентов имели установленный диагноз ЗНО четырех подгрупп: кожи, молочной железы, урологической (рак почки, мочевого пузыря, предстательной железы) и гинекологической (рак яичника, тела матки, шейки матки, влагалища) сферы. Анализ контингента больных с ЗНО, состоящих на учете в онкологических учреждениях, свидетельствовал, что данные локализации являются преобладающими и наблюдается тенденция к накоплению контингента. Так, на конец 2022 года на учете в Курской области стояли 39 468 человек с ЗНО, из них 5 и более лет – 21 169. Вклад перечисленных локализаций составил 62,2% (24 559), 72,5% (15 345) соответственно [2]. Таким

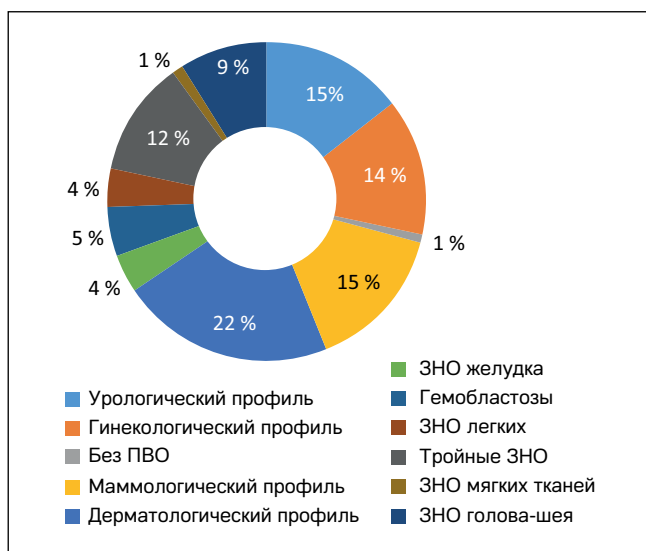


Рисунок 1. Распределение внекишечной злокачественной патологии.

Figure1. Distribution of extracolorectal malignancies.

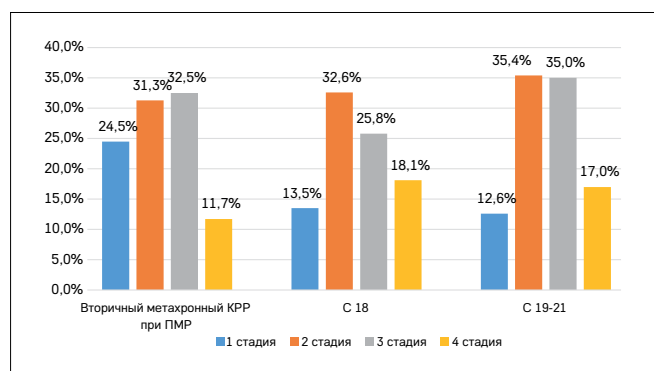


Рисунок 2. Распределение КРР по стадиям в группах пациентов с ПМР и с КРР.

Figure 2. Distribution of colorectal cancer by stage in groups of patients with primary multiple cancer and colorectal cancer.

образом, количество случаев с определенной локализацией ЗНО в ПМР коррелирует с количеством накопленного контингента, то есть пациенты «доживают» до дебюта ЗНО второй локализации – до КРР.

В исследуемой группе колоректальные опухоли распределились по стадиям: I стадия – 24,5% (40), II – 31,3% (51), III – 32,5% (53), IV – 11,7% (19) (**рисунок 2**). При проведении сравнения с аналогичными показателями группы пациентов с установленным диагнозом КРР обращает на себя внимание большее количество 1 стадии (24% против 13,5% и 12,6% в группе пациентов с С18 и С19-21 соответственно), а также меньшие показатели 4 стадии (11,7% против 18,1% и 17% в группе пациентов с С18 и С19-21 соответственно) [2]. Корреляционный анализ с составлением таблиц сопряженности с критерием χ^2 -квadrat подтвердил наличие достоверной связи переменных ($p=0,01$). Вероятно, это следствие диспансерного наблюдения пациентов исследуемой группы по внекишечному ЗНО.

У пациентов анализируемой группы правые отделы толстой кишки были поражены в 22,1% (36) случаев, левые – в 38,7% (63), прямая кишка – в 33,1% (54), опухоли нескольких отделов – в 4,9% (8), анальный рак – в 1,2% (2) случаев (**рисунок 3**). При проведении сравнения локализации опухоли кишечника обращает на себя внимание большее количество вторичного метакронного поражения ободочной кишки: 60,8% (99) соответственно против 55,8% (282) среди популяции пациентов с установленным диагнозом КРР в 2022 году. Напротив, «вклад» рака

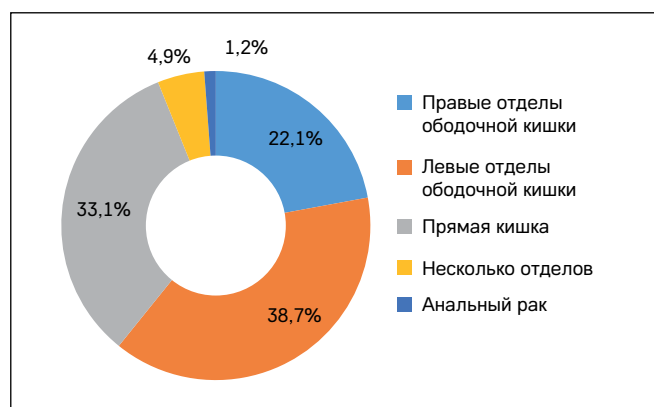


Рисунок 3. Распределение КРР по локализации опухоли.

Figure 3. Distribution of colorectal cancer by tumor localization.

прямой кишки в исследуемой группе скромнее – 33,1% (54), аналогичный показатель в общей популяции пациентов 2022 года – 44,2% (223) случаев ($p=0,03$) [2]. Таким образом, при установленном ЗНО внекишечной локализации в метакронном варианте рак ободочной кишки встречается почти в два раза чаще рака прямой кишки.

Распределение выявленного метакронного первично-множественного КРР по годам: в 2018 году – 15,3% (25) случаев, в 2019 году – 15,3% (25), в 2020 – 22,7% (37), в 2021 – 15,3% (25), в 2022 году – 31,3% (51) случаев.

Для оценки динамики диагностики в течение времени метакронного КРР у пациентов с внекишечными ЗНО оценивалось распределение наблюдений по годам выявления опухоли кишечника. Переменная проверена на нормальное распределение. Тест Колмогорова – Смирнова продемонстрировал отсутствие нормального распределения ($p=0$) и значимость роста числа наблюдений. При проверке критерия Краскела – Уоллеса распределение наблюдений по годам для категории «внекишечный диагноз» достоверно не отличается ($p=0,316$) (**рисунок 4**). Однако на рисунке 4 наглядно представлено увеличение количества маммологических пациенток и «тройных» локализаций.

При проверке критерия Краскела – Уоллеса распределения наблюдений по годам выявления КРР для категории «стадии КРР» не выявлено достоверное различие ($p=0,076$), но на **рисунке 5** обращает на себя внимание рост выявления 1 стадии КРР в исследуемой группе пациентов (с 2018 по 2022 гг. почти в 4 раза).

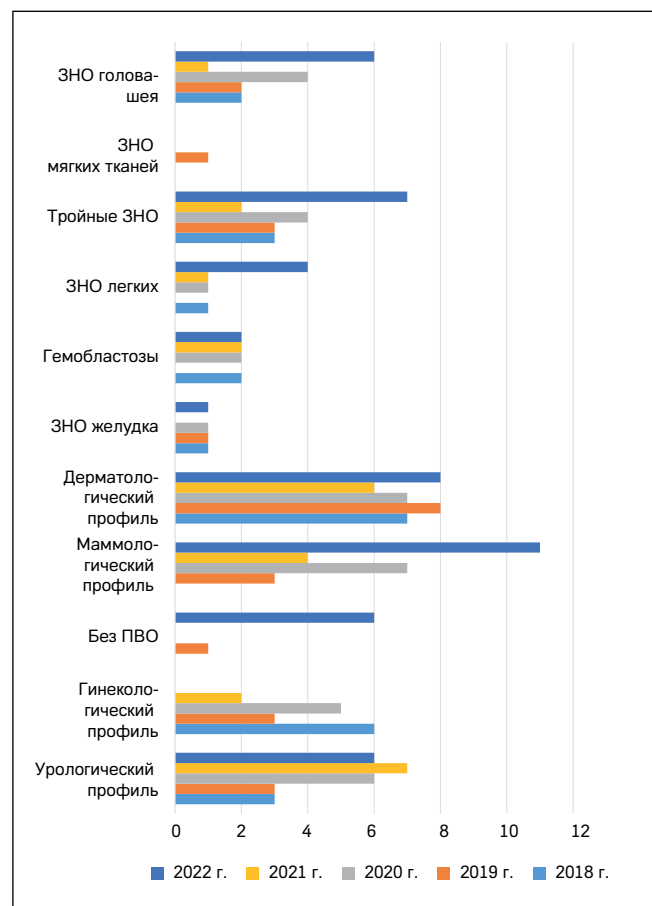


Рисунок 4. Динамика распределения внекишечных ЗНО по годам.

Figure 4. Dynamics of the distribution of extracolorectal malignancies by year.

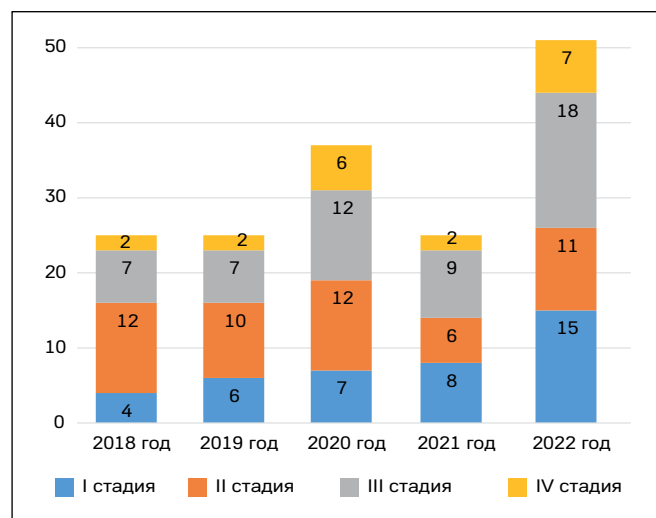


Рисунок 5. Динамика стадийности диагностированного КРР по годам.

Figure 5. Dynamics of the stage of diagnosed colorectal cancer by year.

На рисунке 6 проиллюстрирован рост выявления опухолей левых отделов ободочной кишки (в два раза за 4 года).

Переменная «интервал между диагностикой первичного ЗНО и КРР» проверена на нормальное распределение. Тест Колмогорова – Смирнова продемонстрировал отсутствие нормального распределения ($p = 0$). С помощью критерия Краскела – Уоллеса выявлено различие в периодах времени, через которые диагностируется КРР у пациентов с различными внекишечными ЗНО ($p = 0$).

Так, у пациентов из подгруппы онкодерматологического профиля КРР диагностируется минимум через 8 месяцев, максимум через 183 месяца, среднее значение – 40,69, медиана – 30,50, мода – 8 месяцев. Для пациентов с ЗНО урологической сферы (рак почки, мочевого пузыря, предстательной железы) интервал составляет 7–240 месяцев, среднее – 56,3, медиана – 30,0, мода – 11,0 месяцев. КРР у пациентов с раком молочной железы диагностируется в период с 7 до 444 месяцев, среднее – 120,36, медиана – 47, мода – 24. Интервал диагностики опухоли гинекологической сферы (рак яичника, тела матки, шейки матки, влагалища) и КРР составляет от 8 до 428 месяцев, среднее – 145,68, медиана – 132,0, мода – 48 месяцев.

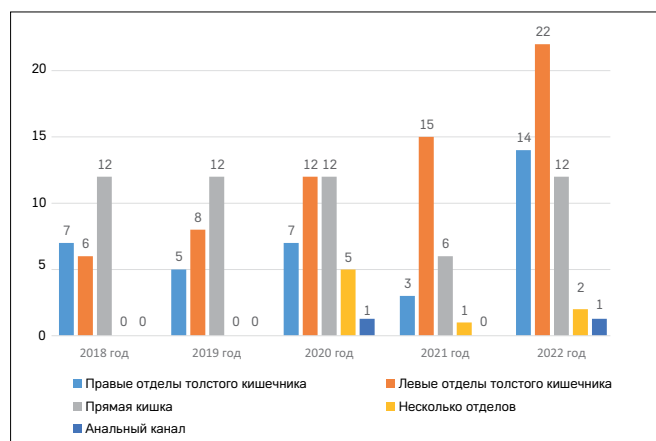


Рисунок 6. Локализации выявленного КРР по годам.

Figure 6. Localization of the detected colorectal cancer by year.

При исследовании интервалов в месяцах между диагностикой внекишечной опухоли и КРР выявлено, что кишечная неоплазия диагностировалась минимум через 7 месяцев, максимум через 678 месяцев, среднее значение – 9 лет, медиана – 4 года, мода – 8 месяцев. Если среднее значение «успокаивает» и говорит о малой возможности профилактики КРР, то медиана информирует о том, что наблюдение в середине выборки – это пациент с уже существовавшей предраковой кишечной патологией на этапе диагностики первичной опухоли. Мода же доказывает, что наиболее частое наблюдение – на самом деле синхронный КРР, вовремя не диагностированный.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Закономерности, обнаруженные при дифференцировке наблюдений по первичным нозологиям, имеют большее отношение не к биологии канцерогенеза, а к организационным аспектам, включающим распространенность первичных опухолей среди населения, выживаемость, качество и длительность диспансерного наблюдения. По принципу профиля диспансерного наблюдения были сформированы подгруппы по нозологиям. Это позволило определить круг пациентов, у которых целесообразно, с клинической и экономической точки зрения, расширить объем обследования на этапе первичной диагностики, лечения и диспансерного наблюдения. Проведенное исследование выявило, что большинство пациентов исследуемой группы страдает первичной онкопатологией с хорошим прогнозом, длительно находится на диспансерном учете в специализированном онкологическом учреждении, подчас не подпадая под охват диспансеризации здорового населения, перспективно предпринять меры по улучшению диагностики КРР на ранней стадии, на этапе предопухолевой патологии.

Увеличение количества диагностированных в год случаев вторичного метастатического КРР указывает на совершенствование диагностики, повышение онконастороженности врачей. В то же время результаты данного исследования подтверждают нерешенность проблемы диагностики КРР у пациентов с установленным внекишечным ЗНО: вторичный метастатический КРР в анализируемой группе диагностирован в трети случаев на III стадии, высока вероятность упущенной возможности обнаружения опухолевой и предопухолевой патологии у пациентов на этапе диагностики первичного ЗНО.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате нашего исследования выявлено следующее.

1. Среди пациентов с метастатическим первично-множественным КРР преобладают женщины (60,7%), среднее значение возраста – 69 лет.

2. Метастатический первично-множественный КРР преимущественно встречается у пациентов онкодерматологического (22%), онкоурологического (15,3%), онкомаммологического (15,3%), онкогинекологического (13,5%) профиля, опухоль локализуется преимущественно в левых отделах ободочной кишки (38,7%).

4. Интервал времени между обнаружением первичной опухоли и выявлением вторичного КРР зависит от локализации первичного ЗНО ($p=0$).

Для своевременного выявления метакронного первично-множественного КРР необходимо соблюдать алгоритм скрининга в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения в возрасте от 40 до 75 лет на территории РФ, в том числе и в случае с пациентами с установленным диагнозом ЗНО. В случае невыполнения данного обследования в медицинских организациях по месту прикрепления с целью своевременной диагностики метакронного поражения кишечника

возможно проведение скрининга КРР в группе пациентов с внекишечной онкопатологией на этапе оказания специализированной медицинской помощи по профилю «онкология» путем добавления в алгоритм обследования иммунохимического количественного тестирования кала на скрытую кровь. Это позволит своевременно отбирать пациентов, которым показана колоноскопия и, возможно, эндоскопические малоинвазивные технологии лечения. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Выписка из протокола №6 заседания локального этического комитета при ОБУЗ «Курский областной научно-клинический онкологический центр имени Г.Е. Островерхова» от 23.04.2024. Рукопись не содержит медицинские данные отдельных пациентов.	Ethical expertise. Extract from the protocol No. 6 of the meeting of the local Ethics Committee at the Kursk Regional Scientific and Clinical Oncology Center named after G.E. Ostroverkhov dated 04/23/2024. The manuscript does not contain the medical data of individual patients.
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. В.В. Подольский – разработка концепции исследования, сбор и обработка научного материала, написание текста. У. Станоевич – разработка концепции исследования, редактирование текста. Е.А. Подольская – разработка концепции исследования, написание и редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. V.V. Podolskii – development of research concepts, assembly and processing of scientific materials, text description. U. Stanoevich – development of research concepts, text editing. E.A. Podolskaya – development of research concepts, writing and editing of texts. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Krylov N. Synchronous colorectal cancer: a review of diagnosis and treatment. *Vrach*. 2015;26(5):6-9. (In Russ.). [Крылов Н. Первично-множественный синхронный рак толстой кишки (тенденции в диагностике и лечении). *Врач*. 2015;26(5):6-9]. URL: <https://vrachjournal.ru/25877305-2015-05-02> (30.04.2024).
- The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. M., 2023. (In Russ.). [Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023].
- Starostin RA, Gataullin BI, Valitov BR, Gataullin IG. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. *Volga Oncological Bulletin*. 2021;12(4):52-59. (In Russ.). [Старостин Р.А., Гатауллин Б.И., Валитов Б.Р., Гатауллин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска. *Поволжский онкологический вестник*. 2021;12(4):52-59]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolorektalnyy-rak-epidemiologiya-i-factory-riska/viewer>
- Bakulin IG, Zharkov AV, Zhuravleva MS, Serkova MY. Colorectal cancer screening: the state of the problem and prospects. *Preventive medicine*. 2023;26(12):12-18. (In Russ.). [Бакулин И.Г., Жарков А.В., Журавлева М.С., Серкова М.Ю. Скрининг колоректального рака: состояние проблемы и перспективы. *Профилактическая медицина*. 2023;26(12):12-18]. <https://doi.org/10.17116/profmed20232612112>
- Kashin SV, Nekhaykova NV, Zavayalov DV, et al. The colorectal cancer screening: the current global situation and the main standards for the quality of screening colonoscopy recommended by the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2017;6(4):32-52. (In Russ.). [Кашин С.В., Нехайкова Н.В., Завьялов Д.В., и др. Скрининг колоректального рака: общая ситуация в мире и рекомендованные стандарты качества колоноскопии. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017;6(4):32-52]. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20176432-52>
- Prudnikova Yal, Kruchinina MV, Kurilovich SA, et al. Analysis of the causes of late detection of patients with colorectal cancer (according to archival medical records of medical institutions in Novosibirsk) *Modern problems of science and education*. 2017;4. (In Russ.). [Прудникова Я.И., Кручинина М.В., Курилович С.А., и др. Анализ причин позднего выявления пациентов с колоректальным раком (по данным архивных историй болезни лечебных учреждений г. Новосибирска). *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26640> (07.04.2024).
- Pozdnyakov SV, Atroschenko AO, Mikhaylyants GS. Tactics of treatment of patients with primary multiple malignancies (review of clinical observation). *RMJ*. 2015;13:785. (In Russ.). [Поздняков С.В., Атрошенко А.О., Михайлянц Г.С. Тактика лечения больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями (обзор клинического наблюдения). *РМЖ*. 2015;13:785]. URL: https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Taktika_lecheniya_bolnyh_s_pervichno-mnoghestvennymi_zlokachestvennymi_novoobrazovaniyami_obzor_klinicheskogo_nablyudeniya/?utm_source=google.com&utm_medium=organic&utm_campaign=google.com&utm_referrer=google.com
- Soldatkina NV, Kit OI, Gevorkyan YuA, Milakin AG. Primary multiple colorectal cancer: clinical aspects. *Therapeutic Archive*. 2016;88(8):53-58. (In Russ.). [Солдаткина Н.В., Кит О.И., Геворкян Ю.А., Милакин А.Г. Первично-множественный колоректальный рак: клинические аспекты. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):53-58]. <https://doi.org/10.17116/terarkh20168853-58>
- Vazhenin AV, Shunko EL, Shanazarov NA. Evolution of criteria for primary multiplicity and classification of primary multiple malignant tumors. *Modern problems of science and education*. 2015;6. (In Russ.). [Важенин А.В., Шунько Е.Л., Шаназаров Н.А. Эволюция критериев первичной множественности и классификации первично-множественных злокачественных опухолей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21773> (07.04.2024).
- Emelyanov SI, Uryadov SE. Colonoscopy for polyps and colon cancer. *Endoscopic surgery*. 2011;17(2):49-53. (In Russ.). [Емельянов С.И., Урядов С.Е. Колоноскопия при полипах и раке толстой кишки. *Эндоскопическая хирургия*. 2011;17(2):49-53].
- Nasledov AD. *IBM SPSS Statistics 20 and AMOS. Professional statistical data analysis*. M., 2013. (In Russ.). [Наследов А.Д. *IBM SPSS Statistics 20 и AMOS. Профессиональный статистический анализ данных*. М., 2013].

Значение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в формировании патологии среднего уха

М.В. Комаров^{1, 2}, А.А. Федотова², Е.В. Безрукова²

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи»
Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Аннотация

Изучение влияния экстраэзофагеального рефлюкса на структуры среднего уха у взрослых представляет значительный интерес. Механизм формирования ГЭРБ ассоциированного среднего отита тесно взаимосвязан с такими понятиями, как назофарингеальный рефлюкс и ларингофарингеальный рефлюкс.

В статье представлен анализ медицинской литературы, посвященной изучению механизмов формирования воспаления в полости среднего уха под воздействием компонентов желудочного содержимого. Использованы публикации в таких научных базах данных, как PubMed, eLIBRARY, Science Direct, Research Gate, с 1990 по 2024 года.

Получено развернутое представление о патофизиологических механизмах формирования воспаления в полости среднего уха под воздействием экстраэзофагеального рефлюкса. Крупные научные исследования подтверждают, что ГЭРБ выступает в роли фактора риска формирования воспаления в полости среднего уха.

Ключевые слова: средний отит, ГЭРБ, рефлюкс, пепсин, тимпаносклероз, воспаление, *H. pylori*.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Комаров М.В., Федотова А.А., Безрукова Е.В. Значение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в формировании патологии среднего уха. Наука и инновации в медицине. 2024;9(3):216-221. <https://doi.org/10.35693/SIM633484>

Сведения об авторах

Комаров М.В. – канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии наружного, среднего и внутреннего уха, ассистент кафедры оториноларингологии. <https://orcid.org/0000-0003-4471-3603> E-mail: 7_line@mail.ru

Федотова А.А. – аспирант кафедры оториноларингологии. <https://orcid.org/0000-0002-4816-2098> E-mail: vaka.713@yandex.ru

Безрукова Е.В. – канд. мед. наук, доцент, заведующая учебной частью кафедры оториноларингологии. <https://orcid.org/0000-0001-9941-7006> E-mail: evgeniya.bezrukova@szgmu.ru

Список сокращений

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; СО – средний отит; НФР – назофарингеальный рефлюкс; ЛФР – ларингофарингеальный рефлюкс; ХЭСО – хронический экссудативный средний отит; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Автор для переписки

Комаров Михаил Владимирович

Адрес: Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи, ул. Бронницкая, 9, г. Санкт-Петербург, Россия, 190013.
E-mail: 7_line@mail.ru

Получено: 17.06.2024

Одобрено: 13.08.2024

Опубликовано: 30.08.2024

The role of gastroesophageal reflux disease in the middle ear pathology formation

Mikhail V. Komarov^{1, 2}, Anastasiya A. Fedotova², Evgeniya V. Bezrukova²

¹Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russian Federation)

²Mechnikov Northwest State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Abstract

The study of the extraesophageal reflux effect on the middle ear structures in adults is of considerable interest. The mechanism of formation of gastroesophageal reflux disease associated otitis media is closely related to such concepts as nasopharyngeal reflux and laryngopharyngeal reflux.

The article presents an analysis of the medical literature focusing on the mechanisms of development of inflammation mechanisms in the middle ear cavity affected by the gastric contents. The article uses publications in such scientific databases as PubMed, eLIBRARY, Science Direct, Research Gate, dated from 1990 to 2024.

A detailed understanding of pathophysiological mechanisms affecting formation of the middle ear cavity inflammation under the influence of extraesophageal reflux has been obtained. Major scientific studies confirm that gastroesophageal reflux disease acts as a risk factor for the middle ear cavity inflammation formation.

Keywords: otitis media, gastroesophageal reflux disease, GERD, reflux, pepsin, tympanosclerosis, inflammation, *H. pylori*.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Komarov MV, Fedotova AA, Bezrukova EV. The role of gastroesophageal reflux disease in the middle ear pathology formation. Science and Innovations in Medicine. 2024;9(3):216-221. <https://doi.org/10.35693/SIM633484>

Information about authors

Mikhail V. Komarov – PhD, Researcher of the Research Department of Pathology of the External, Middle and Inner Ear; assistant of the Department of Otorhinolaryngology. <https://orcid.org/0000-0003-4471-3603> E-mail: 7_line@mail.ru

Anastasiya A. Fedotova – postgraduate student of the Otorhinolaryngology Department.
<https://orcid.org/0000-0002-4816-2098>
E-mail: vaka.713@yandex.ru
Evgeniya V. Bezrukova – PhD, Associate professor, Head of the Academic
Department of the Department of Otorhinolaryngology.
<https://orcid.org/0000-0001-9941-7006>
E-mail: evgeniya.bezrukova@szgmu.ru

Corresponding Author**Mikhail V. Komarov**Address: Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech,
9 Bronnitskaya st., St Petersburg, Russia 190013. E-mail: 7_line@mail.ru

Received: 17.06.2024

Accepted: 13.08.2024

Published: 30.08.2024

■ ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь между заболеваниями среднего уха и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) у взрослых пациентов привлекает значительное внимание в медицинских исследованиях. Несмотря на множество научных публикаций, посвященных этиологии, патогенезу и лечению среднего отита, механизмы воспаления в полости среднего уха остаются предметом активных дискуссий. Длительность неразрешенной болезни, отсутствие рационального подхода и понимания основных факторов риска значимо снижают вероятность успешного завершения лечения пациента.

Врачи-оториноларингологи регулярно сталкиваются с патофизиологическими процессами, отражающими внепищеводные проявления ГЭРБ [1]. Это распространенное заболевание характеризуется ретроградным поступлением содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод. Далее данный механизм приводит к формированию экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ [2–4]. Мета-анализ, проведенный J.R. Lechien и соавт. (2019), показал, что внепищеводные проявления, такие как средний отит (СО), кашель и ларингит, являются статистически значимыми у пациентов с ГЭРБ [5]. В последние десятилетия установлено, что высокий заброс желудочного содержимого способен достигать слизистой оболочки не только гортани и носоглотки, но и барабанной полости [6, 7].

Эти результаты подтверждают, что ГЭРБ может проявляться не только типичными симптомами, но и затрагивать структуры, не связанные непосредственно с пищеводом, что требует мультидисциплинарного подхода к лечению этих пациентов.

■ ЦЕЛЬ

Анализ источников медицинской литературы в таких научных базах данных, как PubMed, eLIBRARY, Science Direct, Research Gate, с 1990 по 2024 год, которые обосновывают механизмы влияния ГЭРБ на формирование различной патологии в полости среднего уха.

■ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА НА СЛИЗИСТУЮ НОСОГЛОТКИ И СРЕДНЕГО УХА

Патологическое воздействие рефлюктата на ткани гортани обозначается термином «ларингофарингеальный рефлюкс» (ЛФР), а ретроградный заброс содержимого желудка в носоглотку – «назофарингеальный рефлюкс» [7]. Показатели распространенности ГЭРБ у пациентов с НФР и ЛФР варьируются в широких пределах – от 18 до 80% [8]. Исследовано, что эпителиальный покров всех отделов носоглотки и гортаноглотки по сравнению с эпителием пищевода недостаточно адаптирован для борьбы с каустическим химическим повреждением от ферментов и пищеварительных кислот [7–9]. Регулярный желудочный рефлюкс оказывает непосредственное цитотоксическое воздействие

на слизистую верхних дыхательных путей, а отсутствие в данной анатомической области перистальтики, характерной для стенок пищевода, позволяет кислотам и ферментам оставаться на слизистой дольше, взаимодействовать друг с другом, потенцируя негативный эффект [10–12]. Исходя из этого, формируются многочисленные клинические проявления НФР и ЛФР от рецидивирующих фарингитов до формирования неопластических процессов [13–17]. Регулярные нарушения гомеостаза эпителиальной выстилки верхних дыхательных путей ослабляют ее барьерную функцию, способствуя колонизации микроорганизмов и увеличивая вероятность хронического воспаления [18, 19]. С учетом вышеизложенного становится очевидным непосредственное влияние экстраэзофагеального рефлюкса на слизистую среднего уха.

■ ВЛИЯНИЕ ГЭРБ НА СЛУХОВУЮ ТРУБУ

N. Johnston и соавт. (2011) показали, что у пациентов с ГЭРБ нарушены функции слуховой трубы, что способствует развитию СО [20]. Метаанализ, проведенный M. Sone и соавт. (2013), также продемонстрировал, что кислотность желудочного содержимого может вызывать воспаление и нарушение функции евстахиевой трубы, способствуя развитию СО [21]. Эти данные помогают объяснить механизмы, через которые ГЭРБ может способствовать развитию СО. Патогенетический механизм берет свое начало в носоглотке, в области глоточных устьев слуховых труб. Химическое воздействие рефлюктата на данную область приводит к повреждению клеток мерцательного эпителия, что вызывает отек, воспаление и нарушение мукоцилиарного клиренса. Далее запускается механизм тубарной дисфункции, следствием чего служит изменение интратимпанального давления и нарушение дренажной функции [22].

■ СОСТАВ ЖЕЛУДОЧНОГО РЕФЛЮКТАТА

Следует отметить, что состав желудочного рефлюктата неоднороден. В нем содержатся протеолитический фермент пепсин и его предшественники пепсиноген, гастрин, химозин и их аналогичные проферменты [23]. Непротеолитическими компонентами желудочного сока являются лизоцим, карбоангидраза, амилаза, липаза и другие. Также к важным составным элементам относятся соляная кислота и содержимое двенадцатиперстной кишки – желчные кислоты, трипсин, лизолецитин [24]. Уникальный эволюционно сформированный барьер слизистой оболочки желудка не позволяет его активному химическому содержимому расщеплять собственные клетки за счет презепитиальных, эпителиальных и субэпителиальных механизмов защиты, а также цитопротективного эффекта простагландинов [25]. Однако при попадании рефлюктата выше верхнего пищеводного сфинктера, в носоглотку, слуховые трубы и барабанную полость как в составе жидкостного компонента, так и в виде аэрозоля

[26] происходят важные патофизиологические нарушения функционирования эпителиальных клеток.

■ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ РЕФЛЮКСА НА СРЕДНЕЕ УХО

Слизистая оболочка среднего уха представлена кубическим или призматическим эпителием с диффузно рассеянными бокаловидными клетками [27]. Большая часть бокаловидных клеток расположена у тимпанального устья и формирует поверхностно-активный секрет, содержащий лецитин, липиды и мукополисахариды, уменьшающие поверхностное натяжение. Плотность ресничек увеличивается по мере приближения носоглоточного устья, что обеспечивает дренаж слизи [28–30]. pH среды среднего уха считается нейтральной, и, по-видимому, проникающие через слуховую трубу ферменты желудочного сока инактивируются в барабанной полости. Однако при частых и регулярных высоких рефлюксах содержимого верхних отделов ЖКТ происходит накопление и протеолитическая активация пепсина в барабанной полости. Более того, за счет вышеуказанного механизма происходит снижение pH среды барабанной полости, что способствует усилению каустического эффекта [31, 32]. Кроме потенциальной опасности регургитации пепсина и соляной кислоты в полость среднего уха, более прогностически неблагоприятным воздействием обладают компоненты двенадцатиперстной кишки, содержащиеся в желудочном рефлюктате. Одной из ключевых причин ухудшения состояния слизистой оболочки является воздействие растворимых желчных кислот, которые в неионизированной липофильной форме способны проникать в клетки эпителия [32]. Исследования показали, что желчь может вызывать деструкцию клеток слизистой оболочки при различных уровнях pH: таурохолевая кислота оказывает максимальный повреждающий эффект при pH 1,5, а хенодеоксихолевая кислота – при pH 7,4 [33, 34]. Кроме того, в рефлюктате могут присутствовать как пепсин, так и желчные кислоты, что усиливает повреждающее действие на слизистую оболочку [34].

На клеточном уровне пепсин, соляная кислота и билиарные компоненты вызывают истощение основных защитных белков, таких как карбоангидраза, повреждение митохондрий и повышение продукции провоспалительных цитокинов. В частности, R.C. O'Reilly и соавт. (2015) опубликовали результаты своих исследований, где был отмечен повышенный уровень экспрессии IL-8 – провоспалительного цитокина, способствующего выработке муцина клетками слизистой барабанной полости у пациентов с ГЭРБ [35]. Помимо значимой экспрессии провоспалительного цитокина IL-8, L.Lei и соавт. (2021) отметили повышение активности TNF-а в барабанной полости у пациентов с хроническим экссудативным средним отитом на фоне ЛФР [31]. TNF-а синтезируется эпителиальными клетками, индуцируя острую фазу воспаления и активируя другие цитокины. В течение прогрессирования хронического заболевания TNF-а влияет на пролиферацию фибробластов и развитие хронического среднего отита. Также этой группой авторов было отмечено, что у пациентов с хроническим экссудативным средним отитом (ХЭСО) и ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР) чаще

отмечалось присутствие бактериальной инфекции в полости среднего уха, чем у пациентов без сопутствующей патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [31]. Полученные данные подчеркивают феномен истощения эпителиального барьера при регулярной регургитации желудочного содержимого в барабанную полость.

Все ранее представленные механизмы способствуют формированию длительного воспаления в барабанной полости и нарушению естественной эвакуации отделяемого. Сначала воспалительный процесс охватывает непосредственно передненижний отдел барабанной полости, где слизистая представлена секреторными реснитчатыми клетками, обеспечивающими мукоцилиарный клиренс. Далее регулярное поступление в барабанную полость кислотных компонентов и их воздействие на клеточном уровне способствуют распространению воспалительной дегенерации слизистой на задневерхний отдел, расположенный над тимпанальной диафрагмой. Следствием охвата воспалением слизистого покрова в эпитимпануме, частично в ретротимпануме, пещере и ячейках сосцевидного отростка, является нарушение газообмена в структурах среднего уха, что приводит к образованию ретракционных карманов барабанной перепонки [28, 36, 37].

С учетом полученных данных роль ГЭРБ, а особенно ее рефрактерных к терапии форм, становится крайне важной в патогенезе формирования как острого, так и затяжного воспаления в полости среднего уха. Исследование J.R. Lechien и соавт. (2012) показало, что у пациентов с ГЭРБ частота развития СО была на 15% выше по сравнению с контрольной группой [38]. Эти данные согласуются с результатами исследования M.A. Qadeer и соавт. (2005), которые обнаружили, что у пациентов с ГЭРБ частота хронического среднего отита была значительно выше [39]. Оба исследования подчеркивают важность мониторинга состояния уха у пациентов с ГЭРБ.

■ ВЛИЯНИЕ ГЭРБ НА ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

В изучении причин формирования различных форм хронического среднего отита (ХСО) также играет немаловажную роль фактор воздействия экстраэзофагеального рефлюкса [40, 41]. Так, по мнению отечественных и зарубежных исследователей, регургитация желудочных компонентов в барабанную полость приводит к альтерации слизистой оболочки, формированию мукозита и поддержанию процесса воспаления [42, 43]. При изучении причинно-следственных связей ГЭРБ и ХСО установлено, что высокий рефлюкс не только усиливает дегенеративные процессы в полости среднего уха, но и снижает эффективность реконструктивного оперативного лечения ХСО [44, 45].

Рассматривая вопрос о патогенетическом влиянии ГЭРБ на формирование воспаления в полостях среднего уха, E. Viliušytė и соавт. (2015) опубликовали данные о наличии взаимосвязи между периферическим головокружением и внепищеводным рефлюксом. Согласно их гипотезе, соляная кислота, пепсин и желчные кислоты способны оказывать повреждающее воздействие не только на слизистую, но и на цепь слуховых косточек, вызывая их кариес и склеротическую фиксацию. В результате у пациента может отмечаться низкочастотный шум, а также

нарушение вестибулярной системы в виде появления периферического головокружения [45].

■ ЭКСТРАЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС И ТИМПАНОСКЛЕРОЗ

Теорию возникновения и развития тимпаносклероза у пациентов с ХСО также ассоциируют с патофизиологическим воздействием ГЭРБ. Тимпаносклеротические бляшки формируются в результате фибропластических и дегенеративных изменений мукоперистоа в зонах серозного воспаления [46, 47]. Регулярный рефлюкс агрессивных компонентов из верхних отделов ЖКТ поддерживает высокий уровень провоспалительных цитокинов и оказывает прямое цитотоксическое действие на подэпителиальный соединительнотканый слой слизистой оболочки, выстилающей костные стенки среднего уха и слуховые косточки [48, 49]. Однако большое количество авторов исследований в данной области связывают возникновение тимпаносклеротических изменений не с химическим воздействием рефлюктата, а в большей степени с персистенцией в полости среднего уха *H. pylori*.

■ ВЛИЯНИЕ *H. PYLORI* НА ПАТОГЕНЕЗ СО

Ранее предполагалось, что желудок является единственным источником обитания данной бактерии. С течением времени было выявлено присутствие *H. pylori* в структуре зубных наложений, в ротовой полости, слюне, миндалинах и аденоидной ткани, на поверхности слизистой оболочки околоносовых пазух, полипов полости носа, а также в барабанной полости [50]. Большинство авторов сходится во мнении, что *H. pylori* – спиралевидная грамотрицательная бактерия – способна инициировать и поддерживать длительный воспалительный процесс в полости среднего уха, как и любой микроорганизм, что подтверждается обширными исследованиями в данной области [51]. Вместе с тем имеются научные работы, где при изучении гистологических образцов тимпаносклеротических бляшек и слизистой барабанной полости на наличие *H. pylori* методом ПЦР был получен отрицательный результат [52].

В научной литературе роль *H. pylori* отмечена не только в формировании тимпаносклеротических изменений. Р. Ду и соавт. (2020) провели систематический обзор литературы среди 10 крупных исследований «случай – контроль». Анализ клинических данных показал, что у пациентов с секреторным средним отитом концентрация *H. pylori* в образцах отделяемого из среднего уха и в желудке была значительно выше, чем у пациентов без экссудативного среднего отита. Эти данные указывают на возможное участие *H. pylori* в патогенезе формирования воспаления в полости среднего уха [53]. Однако другие исследователи, такие как А. Jeyakumar и соавт. (2018), используя метод амплификации гена 16S рРНК, присутствия *H. pylori* в экссудате из среднего уха не обнаружили [54]. В свою очередь М.А. Damghani и соавт. (2020) в своем исследовании доказали, что *H. pylori* является одной из важных бактерий, играющих роль в патогенезе экссудативного среднего отита [55].

Полученные различными авторами довольно противоречивые результаты, касающиеся роли *H. pylori* в патогенезе развития ХСО и тимпаносклероза, свидетельствуют о том, что в данной области требуется большее количество исследований.

■ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ГЭРБ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ СРЕДНЕГО УХА

На сегодняшний день проведено значимое количество научных трудов в области поиска и обоснования взаимосвязи между внепищеводными проявлениями ГЭРБ и формированием различных видов воспаления в полости среднего уха. По нашему мнению, важным открытием, подтверждающим патологическое влияние высокого рефлюкса, является обнаружение в полости среднего уха пепсина методом иммуноферментного анализа. Впервые это открытие было опубликовано в 2002 году А. Tasker и соавт. (2002) и позволило ученым получать более точные и достоверные данные в дальнейших исследованиях [56]. Согласно исследованию Н.Н. Luo и соавт. (2014), пепсин и пепсиноген могут присутствовать в полости среднего уха у пациентов, не страдающих лор-заболеваниями. Однако их концентрация в ухе значимо ниже [57]. R.C. O'Reilly и соавт. (2008), изучая содержимое барабанных полостей у пациентов с неперфоративным средним отитом, также обнаружили, что концентрация пепсина А в экссудате барабанной полости выше у пациентов с ГЭРБ [32]. Пепсин А встречается только в желудке, поэтому именно эта изоформа фермента считается достоверным биомаркером регургитации рефлюктата в полость среднего уха [58].

Современные диагностические методы, позволяющие выявлять фракции пепсина и *H. pylori* в полости среднего уха, подтверждают гипотезу о транстубарной регургитации желудочного содержимого в среднее ухо, что указывает на существование отофарингеального рефлюкса. Фиксация экстразофагеальных рефлюксов при помощи 24-рН импедансометрии, а также анализ их состава в совокупности с определением фракции пепсина в полости среднего уха дают представление о непосредственном влиянии компонентов желудочного содержимого на воспалительный процесс в полости среднего уха. Учитывая высокую повреждающую способность рефлюктата в гортаноглотке и носоглотке вплоть до формирования неопластических процессов, достаточно опростетчиво ставить под сомнение схожее цитотоксическое воздействие на клетки слизистой оболочки и подслизистого эпителия барабанной полости. Вероятно, описанные ранее нозологии от экссудативного среднего отита до тимпаносклероза являются звеньями единой патогистологической трансформации слизистой среднего уха под влиянием длительного и регулярного воздействия пепсина, соляной кислоты, а также желчных кислот.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты различных исследований однозначно свидетельствуют о том, что существует значимая связь между СО и ГЭРБ у взрослых. Метаанализы, крупные клинические и проспективные исследования подтверждают, что ГЭРБ является фактором риска для развития СО у взрослых пациентов.

Мультидисциплинарный подход к пониманию механизмов формирования воспалительных реакций, а также внедрение новых диагностических и лечебных алгоритмов помогут улучшить качество жизни пациентов с симптомами ГЭРБ и патологией среднего уха.

Дальнейшее развитие и расширение исследований в данной области будет способствовать развитию более

эффективных схем и стратегий лечения пациентов, страдающих как СО, так и ГЭРБ-ассоциированной патологией. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Комаров М.В. – концепция и дизайн исследования, анализ материала, написание текста, редактирование. Федотова А.А. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, статистическая обработка. Безрукова Е.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ материала, редактирование статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. Komarov M.V. – study concept and design, material analysis, drafting of the manuscript, editing. Fedotova A.A. – study concept and design, literature review, statistical data processing. Bezrukova E.V. – study concept and design, material collection and analysis, article editing. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Angotova IB, Shchepkina EV, Magomedova MM. Clinical aspects of laryngopharyngeal reflux. *Russian otorhinolaryngology*. 2022;21(1):19-26. (In Russ.). [Анготоева И.Б., Щепкина Е.В., Магомедова М.М. Клинические аспекты ларингофарингеального рефлюкса. *Российская оториноларингология*. 2022;21(1):19-26. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-19-26>
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
- Komarov MV, Fedotova AA, Bezrukova EV, Goncharov OI. The role of gastrointestinal tract acid-related diseases influence in development of recurrent and irreversible chronic inflammatory diseases of the middle ear. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2023;22(6):53-61. (In Russ.). [Комаров М.В., Федотова А.А., Безрукова Е.В., Гончаров О.И. Роль кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта в формировании рецидивирующих и необратимых хронических воспалительных явлений в полости среднего уха. *Российская оториноларингология*. 2023;22(6):53-61. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-6-53-61>
- Soldatsky YuL, Onufrieva EK, Pogossova IE, et al. Gastroesophageal reflux disease and pharyngolaryngeal reflux in children with chronic laryngeal pathology. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2008;2:34-39. (In Russ.). [Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Погосова И.Е., и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и фаринголарингеальный рефлюкс у детей с хронической патологией гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2008;2:34-39]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10334394>
- Lechien JR, Saussez S, Schindler A, et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019;129(5):1174-1187. <https://doi.org/10.1002/lary.27591>
- Shi D, Zhao H, Chen G, et al. The effects of treating GERD on the outcomes of otitis media with effusion: A systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol*. 2024;45(1):104061. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2023.104061>
- Angotova IB, Kosyakov SYa, Shevkhuzheva IB. Nasopharyngeal reflux. What do we know today? *Russian Rhinology*. 2019;27(4):209-214. (In Russ.). [Анготоева И.Б., Косяков С.Я., Шевхужева И.Б. Назофарингеальный рефлюкс. Что мы знаем сегодня? *Российская ринология*. 2019;27(4):209-214]. <https://doi.org/10.17116/rostrino201927041209>
- Angotova IB, Magomedova MM. Results of the study of conservative treatment of laryngeal manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Medical Council*. 2021;18(28):28-33. (In Russ.). [Анготоева И.Б., Магомедова М.М. Результаты исследования консервативного лечения ларингеальных проявлений ларингофарингеального рефлюкса. *Медицинский совет*. 2021;18(28):28-33]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-28-33>
- Axford SE, Sharp N, Ross PE, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *The Annals of Otolaryngology, and Laryngology*. 2001;110(12). <https://doi.org/10.1177/000348940111001203>
- Melnik SM. Obstructive sleep apnea syndrome in patients with reflux disease: is there a link between these pathologies? (Literature review). *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2015;4(4):126-130. (In Russ.). [Мельник С.М. Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с рефлюксной болезнью: есть ли связь между этими патологиями? (Обзор литературы). *Российская оториноларингология*. 2015;4(4):126-130]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24087037>
- Pestakova LV. Study of rhinocytograms in patients with GERD. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2015;1(1):96-99. (In Russ.). [Пестакова Л.В. Исследование риноцитогрaмм у больных ГЭРБ. *Российская оториноларингология*. 2015;1(1):96-99]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25000873>

- Ryabova MA, Vasilevsky DI, Pestakova LV, et al. Influence of gastroesophageal reflux disease on the state of the upper respiratory tract. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;26(3):70-80. (In Russ.). [Рябова М.А., Василевский Д.И., Филиппов Д.И., и др. Влияние различных видов фаринголарингеального рефлюкса на состояние гортани. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;26(3):70-80]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27446879>
- Karpova EP, Tulupov DA, Zavitkora TG. Changes in the microflora of the pharyngeal tonsil in children with chronic adenoiditis associated with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Rossiiskaya rinologiya*. 2009;2:61. (In Russ.). [Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Завикторина Т.Г. Изменение микрофлоры плоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). *Российская ринология*. 2009;2:61]. URL: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435598>
- Angotova IB, Muldasheva AA. Laryngopharyngeal reflux as a possible cause of adenoiditis in the adult patients. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(3):52-55. (In Russ.). [Анготоева И.Б., Мулдашева А.А. Ларингофарингеальный рефлюкс как возможная причина аденоидита у взрослых. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):52-55]. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/downloads/ru/030042-46682013312>
- Shilenkova VV. Gastroesophageal reflux in children. *Russian Rhinology*. 2015;23(4):34-38. (In Russ.). [Шиленкова В.В. Экстраэзофагеальный рефлюкс у детей. *Российская ринология*. 2015;23(4):34-38]. <https://doi.org/10.17116/rostrino201523434-38>
- Tumgor G, Midilli R, Yuksekkaya HA, et al. Laryngopharyngeal reflux in patients with severe adeno-tonsil hyperplasia. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006;70(4):761-762. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.12.014>
- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, et al. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2002;127(1):32-35. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760>
- Karoui S, Zouiten L, Matri S, et al. Findings of 24-hour esophageal pH monitoring in patients with respiratory and otorhinolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Tunis Med*. 2006;3(84):165-169. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16755957/>
- Angotova IB, Magomedova MM. Analysis of the microbiota from the surface of the tonsils in patients with laryngopharyngeal reflux. *Russian otorhinolaryngology*. 2022;21(2):8-15. (In Russ.). [Анготоева И.Б., Магомедова М.М. Анализ микробиоты с поверхности небных миндалин у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом. *Российская оториноларингология*. 2022;21(2):8-15]. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-2-8-15>
- Johnston N, Pearson JP, et al. Review article: reflux and its consequences – the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21-23 April 2010. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;1(33):1-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04581.x>
- Sone M, Kato T, Nakashima T. Current concepts of otitis media in adults as a reflux-related disease. *Otol Neurotol*. 2013;34(6):1013-7. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e318299aa52>
- Zubareva AA, Karpishchenko SA, Yaremenko AI, et al. Otitis media with effusion and persistent Eustachian tube dysfunction in a patient with an infratemporal fossa tumor. *Head & Neck. Russian Journal*. 2023;11(4):39-45. (In Russ.). [Зубарева А.А., Карпищенко С.А., Яременко А.И., и др. Случай длительного течения экссудативного отита с дисфункцией слуховой

- трубы при новообразовании подвисочной ямки. *Голова и шея. Российское издание*. 2023;11(4):39-45]. <https://doi.org/10.25792/HN.2023.11.4.39-45>
23. Embutnieks Yu V, Valitova ER, Bordin DS. The New Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: the Protection of the Esophageal Mucosa. *Effective pharmacotherapy*. 2019;18(15):16-22. (In Russ.). [Эмбутникс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;18(15):16-22]. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-18-16-22>
 24. Li Y, Xu G, Zhou B, et al. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(6):2743-2752. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07201-w>
 25. Samsonov AA, Golubev NN, Andreev NG, et al. The protective barrier of the gastric mucosa and the possibility of drug cytoprotection. *Directory of a polyclinic doctor*. 2018;6:40-48. (In Russ.). [Самсонов А.А., Голубев Н.Н., Андреев Н.Г., и др. Защитный барьер слизистой оболочки желудка и возможности лекарственной цитопroteкции. *Справочник поликлинического врача*. 2018;6:40-48]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36782021>
 26. Bardhan KD, Strugala V, Dettmar PW. Reflux revisited: advancing the role of pepsin. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:646901. <https://doi.org/10.1155/2012/646901>
 27. Krotov SYu, Pomorgailo EG, Kononov AV, Krotov YuA. Morphological features of mucous membrane of tympanic cavity in exudative otitis media and its changes under ultrasound regional lymphotropic therapy. *Russian Otorhinolaryngology*. 2022;21(4):46-51. (In Russ.). [Кротов С.Ю., Поморгайло Е.Г., Кононов А.В., Кротов Ю.А. Морфологическая особенность слизистой оболочки барабанной полости при экссудативном среднем отите и ее изменения на фоне ультразвуковой региональной лимфотропной терапии. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):46-51]. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-46-51>
 28. Komarov MV, Michurina AP. Morpho-functional assessment of mucous membrane of supratubal recess and anterior epitympanic recess. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(1):8-12. (In Russ.). [Комаров М.В., Мичурина А.П. Морфофункциональная оценка слизистой оболочки надтубарного кармана и переднего эпитимпанального синуса. *Российская оториноларингология*. 2024;23(1):8-12]. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-1-8-12>
 29. Padurariu S, Rösli C, Røge R, et al. On the functional compartmentalization of the normal middle ear. Morpho-histological modeling parameters of its mucosa. *Hear Res*. 2019;378:176-184. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.01.0234>
 30. Ars B, Wuyts F, Van de Heyning P, et al. Histomorphometric study of the normal middle ear mucosa. Preliminary results supporting the gas-exchange function in the postero-superior part of the middle ear cleft. *Acta Otolaryngol*. 1997;117(5):704-707. <https://doi.org/10.3109/00016489709113463>
 31. Lei L, Yu Z, Yu R, et al. Correlation of pathogenic effects of laryngopharyngeal reflux and bacterial infection in COME of children. *Acta Otolaryngol*. 2021;141(5):454-458. <https://doi.org/10.1080/00016489.2021.1883732>
 32. O'Reilly RC, He Z, Bloedon E, et al. The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children. *Laryngoscope*. 2008;118(S116):1-9. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31817924a3>
 33. Sasaki CT, Marotta J, Hundal J, et al. Bile-induced laryngitis: is there a basis in evidence? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:192-197. <https://doi.org/10.1177/000348940511400304>
 34. Southwood JE, Hoekzema CR, Samuels TL, et al. The impact of pepsin on human nasal epithelial cells in vitro: a potential mechanism for extraesophageal reflux induced chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(12):957-964. <https://doi.org/10.1177/0003489415593556>
 35. O'Reilly RC, Soundar S, Tonb D, et al. The role of gastric pepsin in the inflammatory cascade of pediatric otitis media. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(4):350-7. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.3581>
 36. Stol K, Diavatopoulos DA, Graamans K, et al. Inflammation in the middle ear of children with recurrent or chronic otitis media is associated with bacterial load. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(11):1128-1134. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182611d6b>
 37. Komarov MV, Anikin IA, Dvoryanchikov VV. Classification of pathological epidermization (cholesteatoma) of the middle ear NMAO. *Medical Council*. 2023;(7):102-111. (In Russ.). [Комаров М.В., Аникин И.А., Дворяничков В.В. Классификация патологической эпидермизации (холестеатома) среднего уха НМАО. *Медицинский Совет*. 2023;(7):102-111]. <https://doi.org/10.21518/ms2023-074>
 38. Lechien JR, Saussez S, Schindler A, et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019;129(5):1174-1187. <https://doi.org/10.1002/lary.27591>
 39. Qadeer MA, Colabianchi N, Vaezi MF. Is GERD a risk factor for laryngeal cancer? *Laryngoscope*. 2005;115(3):486-91. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000157851.24272.41>
 40. Baik EV, Vitkovskii YuA. Cytokine status and the specific features of the course of chronic purulent otitis media. *Russian otorhinolaryngology*. 2016;6(85):27-32. (In Russ.). [Байке Е.В., Витковский Ю.А. Цитокиновый статус и особенности течения хронического гнойного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2016;6(85):27-32]. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-6-27-32>
 41. To the 100th anniversary of the birth of Nina Petrovna Konstantinova – an outstanding doctor, teacher, scientist. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2023;88(3):139-145. (In Russ.). [К 100-летию со дня рождения Нины Петровны Константиновой – выдающегося врача, педагога, ученого. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(3):139-145. <https://doi.org/10.17116/otorino202288031139>
 42. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: a causal relation? *Otol Neurotol*. 2001;22(4):447-50. <https://doi.org/10.1097/00129492-200107000-00005>
 43. Komarov MV, Anikin IA, Goncharov OI. On the issue of preoperative preparation of patients with chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):132-137. (In Russ.). [Комаров М.В., Аникин И.А., Гончаров О.И. К вопросу о предоперационной подготовке пациентов с туботимпанальной формой хронического гнойного среднего отита. *Медицинский Совет*. 2023;17(7):132-137]. <https://doi.org/10.21518/ms2023-122>
 44. Kryukov AI, Garov EV, Azarov PV. Surgical tactics in chronic suppurative mesotympanitis. *Head & Neck. Russian Journal*. 2015;3:16-21. (In Russ.). [Крюков А.И., Гаров Е.В., Азаров П.В. Хирургическая тактика при хроническом гнойном среднем отите (мезотимпаните). *Голова и шея*. 2015;3:16-21]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24738898>
 45. Viliusytė E, Macaitytė R, Vaitkus A, et al. Associations between peripheral vertigo and gastroesophageal reflux disease. *Med Hypotheses*. 2015;85(3):333-335. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.06.007>
 46. Iriz A, Eryilmaz A, Gocer C, et al. Could Helicobacter pylori play a role in the aetiopathogenesis of tympanosclerosis? *J Laryngol Otol*. 2011;125(11):1121-1124. <https://doi.org/10.1017/S0022215111002301>
 47. Saki N, Jahani M, Samarbaf A, et al. Correlation Between Tympanosclerosis and Helicobacter pylori. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;8(10):e16069. <https://doi.org/10.5812/jjm.16069>
 48. Chernushevich II, Anikin IA, Miniakhmetova RR. Tympanosclerosis: etiopathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. *Russian otorhinolaryngology*. 2008;6(37):205-212. (In Russ.). [Чернушевич И.И., Аникин И.А., Миниухметова Р.Р. Тимпаносклероз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. *Российская оториноларингология*. 2008;6(37):205-212]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14565069>
 49. Chernushevich II, Anikin IA, Polshkova LV. Intraoperative findings and surgical treatment tactics in patients with tympanosclerosis. *Russian otorhinolaryngology*. 2010;2(45):129-135. (In Russ.). [Чернушевич И.И., Аникин И.А., Полшкова Л.В. Интраоперационные находки и тактика хирургического лечения больных тимпаносклерозом. *Российская оториноларингология*. 2010;2(45):129-135]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14568287>
 50. Ozyurt M, Gungor A, Ergunay K, et al. Real-time PCR detection of Helicobacter pylori and virulence-associated cagA in nasal polyps and laryngeal disorders. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2009;141(1):131-135. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.04.005>
 51. Saki N, Larjani F, Rahim F. The association of Helicobacter Pylori infection with otitis media: a meta-analysis. *Archives des sciences et compte rendu des séances de la Société*. 2013;66(4):452-470. URL: <https://www.researchgate.net/publication/237062546>
 52. Dinç AE, Cömert F, Damar M, et al. Role of Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori in the development of tympanosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(4):889-92. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3645-2>
 53. Du P, Zong S, Wen Y, et al. Association between Helicobacter pylori and otitis media with effusion in children: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;135:110091. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110091>
 54. Jeyakumar A, Bégue RE. Otitis Media with Effusion and Helicobacter pylori. *OTO Open*. 2018;2(3):2473974X18792489. <https://doi.org/10.1177/2473974X18792489>
 55. Damghani MA, Dehghan E. Is there any association between Helicobacter pylori and otitis media with effusion? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(2):217-221. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.11.002>
 56. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, et al. Reflux of gastric juice and glue ear in children. *Lancet*. 2002;359(9305):493. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07665-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07665-1)
 57. Luo HN, Yang QM, Sheng Y, et al. Role of pepsin and pepsinogen: linking laryngopharyngeal reflux with otitis media with effusion in children. *Laryngoscope*. 2014;124(7):E294-300.
 58. Kahrilas PJ, Kia L. Pepsin: A Silent Biomarker for Reflux Aspiration or an Active Player in Extra-Esophageal Mucosal Injury? *Chest*. 2015;148(2):300-301. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0506>

Оперативное лечение хондральных дефектов коленного сустава и новый взгляд на роль и место мозаичной аутохондропластики

Г.П. Котельников, Д.С. Кудашев, Ю.В. Ларцев, С.Д. Зуев-Ратников,
Д.А. Долгушкин, В.Г. Асатрян, Н.Д. Щербатов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Российская Федерация)

Аннотация

В статье представлен аналитический обзор применяющихся в настоящее время способов органосохраняющего оперативного лечения хондральных дефектов коленного сустава с позиций их патогенетической направленности. Представлена систематизация и даны сравнительные характеристики методов суставосберегающего хирургического лечения пациентов данной категории с критическим анализом различных вариантов операций, применяющихся при полнослойных и пенетрирующих дефектах гиалинового хряща. Детально рассмотрен один из основных способов оперативного лечения дефектов III и IV степеней (по ICRS) – мозаичная хондропластика. Дана аналитическая оценка показаний, противопоказаний и условий для выполнения мозаичной аутопластики суставных поверхностей коленного сустава в аспекте исторической ретроспективы и результатов исследований настоящего времени. Сформулированы дискуссионные положения и проблемы использования классического варианта мозаичной хондропластики при ее применении

в случае деструктивно-дистрофического генеза остеохондрального дефекта. Вынесены для обсуждения догматические установки в отношении мозаичной хондропластики, требующие по отношению к себе критического пересмотра.

Авторами представлены и подробно описаны разработанные новые способы мозаичной хондропластики, основанные на полученных в настоящее время представлениях о патогенезе остеоартроза и остеонекроза коленного сустава, а также роли субхондральной кости в развитии как указанных заболеваний, так и ассоциированных с ними дефектах суставного хряща. Описаны разработанные авторами хирургические инструменты для реализации новых способов хондропластики.

Ключевые слова: остеоартроз, гиалиновый хрящ, дефект хряща, коленный сустав, хондропластика, мозаичная хондропластика.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Котельников Г.П., Кудашев Д.С., Ларцев Ю.В., Зуев-Ратников С.Д., Долгушкин Д.А., Асатрян В.Г., Щербатов Н.Д. Оперативное лечение хондральных дефектов коленного сустава и новый взгляд на роль и место мозаичной аутохондропластики. Наука и инновации в медицине. 2024;9(3):222-230. <https://doi.org/10.35693/SIM553365>

Сведения об авторах

Котельников Г.П. – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова.

<https://orcid.org/0000-0001-7456-6160>

E-mail: g.p.kotelnikov@samsmu.ru

Кудашев Д.С. – канд. мед. наук, доцент, заведующий травматолого-ортопедическим отделением №2 Клиник СамГМУ, доцент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова.

<https://orcid.org/0000-0001-8002-7294>

E-mail: d.s.kudashev@samsmu.ru

Ларцев Ю.В. – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова.

<https://orcid.org/0000-0003-4450-2486>

E-mail: yu.v.lartsev@samsmu.ru

Зуев-Ратников С.Д. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова, врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения №2 Клиник СамГМУ.

<https://orcid.org/0000-0001-6471-123X>

E-mail: s.d.zuev-ratnikov@samsmu.ru

Долгушкин Д.А. – канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова.

<https://orcid.org/0000-0003-3681-5044>

E-mail: d.a.dolgushkin@samsmu.ru

Асатрян В.Г. – аспирант кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова, врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения №2 Клиник СамГМУ.

<https://orcid.org/0009-0009-1751-700X>

E-mail: v.g.asatryan@samsmu.ru

Щербатов Н.Д. – клинический ординатор кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова.

<https://orcid.org/0009-0007-7202-7471>

E-mail: nikshcherbatov@mail.ru

Автор для переписки

Кудашев Дмитрий Сергеевич

Адрес: ул. Стара-Загора, 68, кв. 19, г. Самара, Россия, 443081.

E-mail: d.s.kudashev@samsmu.ru

Список сокращений

СККМ – стромальная клетка костного мозга; ММСК – мультипотентная мезенхимальная стромальная клетка.

Получено: 17.07.2023

Одобрено: 20.09.2023

Опубликовано: 07.02.2024

Surgical treatment of the knee joint for chondral defects and a new approach to the role and place of mosaic autochondroplasty

Gennadii P. Kotelnikov, Dmitrii S. Kudashev, Yuri V. Lartsev, Sergei D. Zuev-Ratnikov,
Dmitrii A. Dolgushkin, Vardan G. Asatryan, Nikita D. Shcherbatov

Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

Abstract

The review article presents the analysis of current organ-preserving surgical treatment methods for chondral defects of the knee joint from the standpoint of their pathogenesis. We systematized and provided comparative characteristics of the methods of joint-preserving surgical treatment of patients of this category with a critical analysis of various types of operations used for full-thickness and penetrating hyaline cartilage defects. Mosaic chondroplasty, one of the leading methods of surgical treatment for III- and IV-degrees defects (according to the ICRS classification), was considered in detail. The indications, contraindications and conditions for performing mosaic autoplasty of the articular surfaces of the knee joint were analyzed using the historical retrospective and the results of current research. We outlined several debatable provisions and problems of using the classical version of mosaic chondroplasty

in case of destructive-dystrophic genesis of the osteochondral defect. The dogmatic approaches to chondroplasty were raised for discussion, as we consider them requiring critical revision.

The authors presented a detailed description of the developed new methods of mosaic chondroplasty relying on the current understanding of the pathogenesis of the knee osteoarthritis and osteonecrosis, as well as the role of the subchondral bone in the development of both these conditions and associated articular cartilage defects. The surgical instruments developed by the authors for the new methods of chondroplasty were described.

Keywords: osteoarthritis, hyaline cartilage, cartilage defect, knee joint, chondroplasty, mosaic chondroplasty.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kotelnikov GP, Kudashev DS, Lartsev YuV, Zuev-Ratnikov SD, Dolgushkin DA, Asatryan VG, Shcherbatov ND. **Surgical treatment of the knee joint for chondral defects and a new approach to the role and place of mosaic autochondroplasty.** *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(3):222-230.
<https://doi.org/10.35693/SIM553365>

Information about authors

Gennadii P. Kotelnikov – Academician of the RAS, PhD, Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery n.a. Academician of RAS A.F. Krasnov.

<https://orcid.org/0000-0001-7456-6160>

E-mail: g.p.kotelnikov@samsmu.ru

Dmitrii S. Kudashev – PhD, Associate professor, Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery n.a. Academician of RAS A.F. Krasnov, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics No.2 of SamSMU Clinics.

<https://orcid.org/0000-0001-8002-7294>

E-mail: d.s.kudashev@samsmu.ru

Yurii V. Lartsev – PhD, Professor, Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery n.a. Academician of RAS A.F. Krasnov.

<https://orcid.org/0000-0003-4450-2486>

E-mail: yu.v.lartsev@samsmu.ru

Sergei D. Zuev-Ratnikov – PhD, Associate professor, Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery n.a. Academician of RAS A.F. Krasnov, traumatologist-orthopedist, Department of Traumatology and Orthopedics No.2 of SamSMU Clinics.

<https://orcid.org/0000-0001-6471-123X>

E-mail: s.d.zuev-ratnikov@samsmu.ru

Dmitrii A. Dolgushkin – PhD, Associate professor, Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery n.a. Academician of RAS A.F. Krasnov.

<https://orcid.org/0000-0003-3681-5044>

E-mail: d.a.dolgushkin@samsmu.ru

Vardan G. Asatryan – a postgraduate student of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery n.a. Academician of RAS A.F. Krasnov, traumatologist-orthopedist, Department of Traumatology and Orthopedics No.2 of SamSMU Clinics.

<https://orcid.org/0009-0009-1751-700X>

E-mail: v.g.asatryan@samsmu.ru

Nikita D. Shcherbatov – clinical resident of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery n.a. Academician of RAS A.F. Krasnov.

<https://orcid.org/0009-0007-7202-7471>

E-mail: nikshcherbatov@mail.ru

Corresponding Author

Dmitrii S. Kudashev

Address: 68 Stara Zagora st., apt. 19, Samara, Russia, 443081.

E-mail: d.s.kudashev@samsmu.ru

Received: 17.07.2023

Accepted: 20.09.2023

Published: 07.02.2024

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

Медицинская помощь пациентам, страдающим деструктивно-дистрофической патологией коленного сустава, продолжает оставаться актуальной проблемой современной ортопедии, а хирургическая коррекция сопутствующих им локальных повреждений суставных поверхностей представляет собой труднейшую задачу для врача. Это обусловлено тем, что любой случай, представленный даже небольшим по площади повреждением хрящевой и костной тканей, рассматривают как тяжелое поражение сустава с высоким риском развития или прогрессирования вторичных деструктивно-дистрофических изменений и выраженных функциональных нарушений [1–3].

Рассматривая способы оперативного лечения пациентов с локальными поражениями суставных поверхностей, развивающимися при остеоартрозе, остеонекрозе и рассекающем остеохондрите коленного сустава, следует отметить, что они, как правило, представлены полнослойными и пенетрирующими дефектами III и IV степеней по ICRS (International Cartilage Repair Society) и патогенетически представляют собой конечное проявление деструктивно-дистрофических изменений непосредственно хрящевой ткани и, что имеет важнейшее значение, субхондральной кости [4–7].

Несмотря на широкое развитие органозамещающих хирургических технологий в виде одномоментного и тотального эндопротезирования коленного сустава, применяемых в том числе при локальных хондральных дефектах, в настоящее время все большую актуальность приобретают органосохраняющие способы хирургических

реконструкций, которые становятся реальной альтернативой суставозамещающим операциям. Это связано как со значительным числом осложнений эндопротезирования, так и с известной проблемой ожиданий и удовлетворенностью пациентов реальными клиническими результатами парциальной и тотальной замены сустава, которая составляет, по разным данным, не более 60% [8–10].

Рост числа выполняемых органосохраняющих реконструкций суставных поверхностей коленного сустава у пациентов с полнослойными дефектами объясняется также и тем, что поражения гиалинового хряща I и II степеней (по ICRS) при остеоартрозе и рассекающем остеохондрите не имеют клинических проявлений и соответственно не вынуждают пациентов обращаться за медицинской помощью, а ранние стадии остеонекроза, которые еще не сопровождаются формированием локального анатомического субстрата заболевания, дают выраженный положительный ответ на комплексное консервативное лечение [11, 12].

Важнейшим фактором, который значительно усугубляет проблему оперативного лечения пациентов с ограниченными поражениями суставных поверхностей коленного сустава, является узкий спектр возможностей отечественных ортопедов в части реконструктивной хирургии. Это обусловлено тем, что в текущей исторической перспективе существуют значительные ограничения, а в большинстве случаев – недоступность использования ряда биотехнологий и необходимого высокотехнологичного специализированного оборудования и хирургического инструментария. А высокая стоимость представленных на сегодняшний день биологических и синтетических материалов зарубежного

производства, равно как и хирургических инструментов и их наборов, определяет переакцентирование научной, практической и производственной составляющей российского профессионального ортопедического сообщества на продукты и технологии отечественной генерации.

■ ЦЕЛЬ

Провести аналитический обзор способов органосохраняющего оперативного лечения хондральных дефектов коленного сустава с позиций их патогенетической направленности и представить собственные разработанные способы мозаичной хондропластики.

■ МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Для поиска литературы использовались базы данных NCBI, PubMed, eLIBRARY, Cochrane Library. Ключевыми словами для поиска являлись: «остеоартроз», «остеоартрит», «остеохондральный дефект», «дефект хряща», «субхондральная кость», «гиалиновый хрящ», «мозаичная хондропластика» (на русском и английском языках). Условия отбора для журнальных статей и других материалов были следующие: год публикации – не ранее 2010 года, а также акцент на издания, имеющие следующую направленность: патологическая анатомия, клиническая медицина, экспериментальная медицина, артропластика, видеоартроскопия, реконструктивная ортопедия.

■ ПАРАДИГМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ СУСТАВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Рассматривая основные способы органосохраняющего оперативного лечения, применяемые в настоящее время при локальных формах полнослойных поражений гиалинового хряща и костно-хрящевых дефектах коленного сустава, необходимо выделить три основные парадигмы хирургического восстановления суставной поверхности.

Первая парадигма заключается в том или ином варианте выполнения локального хирургического доступа через дно дефекта к костному мозгу метаэпифиза с обеспечением выхода его содержимого в область поражения. Это приводит к последующему образованию сгустков крови, представляющих по сути каркас для стволовых клеток костного мозга, и формированию фиброзно-хрящевой ткани, анатомически заполняющей дефект. Реализация указанной парадигмы в историческом аспекте конвертировалась в развитие трех различающихся техническими нюансами, но близких по патогенетической направленности способов оперативного лечения – абразивной хондропластики, микрофрактуринга и туннелизации, обозначаемых общим термином «мезенхимальная стимуляция» [13, 14].

Вторая парадигма основана на односессионном перемещении в зону дефекта хряща аутологичной ткани в виде костно-хрящевых трансплантатов из малонагружаемой области суставной поверхности этого же сустава или структурных костно-хрящевых аллотрансплантатов (аллогraftов). Данное направление включает в себя два ключевых способа хирургического лечения – мозаичную костно-хрящевую аутооттрансплантацию (мозаичная аутохондропластика; OAT – osteochondral autograft transplantation) и мозаичную костно-хрящевую аллотрансплантацию

(мозаичная аллохондропластика; OCA – osteochondral allograft transplantation) [15, 16].

Особое место в данном разделе занимает хирургическое лечение пациентов с большими остеохондральными дефектами мыщелков бедренной кости в виде использования структурных костно-хрящевых трансплантатов, сформированных из задних отделов мыщелка бедренной кости (MegaOATS – the technique of large osteochondral autogenous transplantation system), и применения трансплантации ультрасвежего остеохондрального аллотрансплантата (ultra-fresh osteochondral allograft (OCA) transplantation) [9, 10].

Третья парадигма – применение клеточных технологий, реализуемое в виде использования культивированных *in vitro* аутохондроцитов, стромальных клеток костного мозга (СККМ), мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) жировой ткани, синовиальной оболочки и др., в том числе совместно с матрицами-носителями указанных клеточных культур, роль которых могут выполнять биологические и синтетические гидрогели, естественные и синтетические мембраны и т.д. [3, 6, 17, 18].

Кроме этого, отдельной группой органосохраняющего хирургического лечения полнослойных и пенетрирующих остеохондральных дефектов коленного сустава следует выделить так называемые комбинированные способы, содержательно сочетающие различные варианты и техники предыдущих групп.

Систематизация указанных групп и способов суставосберегающих хирургических технологий представлена в **таблице 1**.

Абразивная хондропластика основана на удалении поверхностного слоя субхондральной кости толщиной от

Группы операций	Способы операций
I. Остеоперфоративная стимуляция хондрогенеза («мезенхимальная стимуляция»)	Абразивная хондропластика
	Туннелизация
	Микрофрактуринг
II. Костно-хрящевая ауто- и аллохондропластика	Мозаичная костно-хрящевая аутооттрансплантация (мозаичная аутохондропластика)
	Мозаичная костно-хрящевая аллотрансплантация (мозаичная аллохондропластика)
	Трансплантация структурного костно-хрящевого аутооттрансплантата из задних отделов мыщелка бедренной кости
	Трансплантация ультрасвежего остеохондрального аллотрансплантата
III. Клеточные технологии с использованием культивированных аутохондроцитов, СККМ, ММСК других тканей и матриц-носителей	Аутооттрансплантация хондроцитов
	Аутооттрансплантация СККМ
	Матрикс-индуцированная имплантация хондроцитов
	Матрикс-индуцированная имплантация СККМ
IV. Комбинированные способы	Имплантация ММСК других тканей (жировая ткань, синовиальная оболочка и другие)
	Туннелизация + использование матрицы (аутологичный матрикс-индуцированный хондрогенез)
	Туннелизация + имплантация МСКМ
	Мозаичная хондропластика + имплантация хондроцитов

Таблица 1. Основные группы и способы хирургического лечения дефектов суставных поверхностей коленного сустава III и IV степеней (по ICRS)

Table 1. Main groups and methods of surgical treatment of defects of the articular surfaces of the knee joint grades III and IV (ICRS)

1 мм до 3 мм с помощью специального силового инструментария. Микрофрактуринг заключается в механическом многофокусном разрушении субхондральной кости с помощью артроскопического шила, которым в кости формируют несколько отверстий глубиной от 2 мм до 4 мм, с расстоянием между ними 3–4 мм. При туннелизации используется тот же принцип, однако вместо шильев применяют либо тонкие сверла, либо спицы Киршнера.

Несмотря на накопленные к сегодняшнему дню достоверные положительные долгосрочные результаты применения, все способы «мезенхимальной стимуляции» имеют ряд недостатков, наиболее существенными из которых являются риск развития гемосиновиита, непрогнозируемые процессы формирования кровяного сгустка и его адгезии в области дефекта (абразивная хондропластика), термический остеолит субхондральной кости (туннелизация), посттравматическое склерозирование субхондральной костной пластинки (микрофрактуринг), а также замещение остеохондрального дефекта фиброзно-хрящевой тканью, имеющей биологические, структурные и механические свойства, значительно уступающие характеристикам нативного гиалинового хряща [19, 20].

Следует сказать, что одним из эффектов абразивной хондропластики, туннелизации и микрофрактуринга, объясняющих положительные результаты их применения, является снижение внутрикостного давления. Результатом этого является купирование так называемой эндостальной боли, отмечаемое пациентами уже в раннем послеоперационном периоде.

■ ТЕХНОЛОГИЯ АСІ

Клеточные технологии в лечении локальных поражений гиалинового хряща имеют уже 30-летнюю историю и ассоциируются прежде всего с имплантацией аутологичных хондроцитов (АСІ – autologous chondrocyte implantation). Наиболее активное развитие, связанное с совершенствованием биоинженерных технологий, данное направление получило в течение последних 10–15 лет и в настоящее время находится на этапе активной разработки и внедрения в клиническую практику матрично-ассистированного АСІ (МАСІ).

Говоря о содержательной стороне данного способа лечения, необходимо отметить, что классическая методика АСІ (первого поколения) с использованием фрагмента надкостницы в качестве мембраны для закрытия области дефекта представляет исторический интерес и в настоящее время практически не применяется. Дальнейшая эволюция данного способа привела к разработке и использованию специальных биологических и синтетических мембран и на сегодняшний день также реализуется двухэтапно. Первый этап включает в себя первичную артроскопическую биопсию гиалинового хряща, из которого выделяют и в течение нескольких недель культивируют *in vitro* хондроциты. Второй этап – непосредственно трансплантация культивированных хондроцитов – выполняется следующим образом: сначала в области дефекта с помощью швов или клея фиксируют мембрану, под которую затем вводят суспензию-взвесь культивированных клеток.

Второе поколение технологии АСІ заключается в применении трехмерных матриц в виде волокон, сеток, гелей,

которые не только служат своего рода каркасом для вводимой суспензии культивированных хондроцитов, но и создают равномерность распределения хондроцитов в трехмерном пространстве дефекта, обеспечивая своего рода профилактику дедифференцировки и потерю фенотипа хондроцитами.

Наконец, третье поколение АСІ – матрикс-индуцированная имплантация хондроцитов (МАСІ) – подразумевает изначальное культивирование хондроцитов на трехмерных матрицах. В настоящее время в качестве последних широкое распространение получили биоматериалы на основе коллагена, агарозы, альгината, хитозана и гиалуроновой кислоты, а также различных полимеров (PLA, PLLA, PGA, PLDLA), которые в подавляющем большинстве представлены в виде гелей, мембран и сфероидов и выпускаются в виде коммерческих продуктов (CartiCel®, Cartilink™, BioSeed®-C, Chondro-Gide®, MACI BioSeed-C® и др.) [2, 3, 7, 14].

Кроме этого, клеточные технологии при локальных поражениях суставного хряща включают в себя различные способы имплантации ММСК жировой ткани, синовиальной оболочки и некоторых других. Отличительной особенностью, расцениваемой как преимущество, в этом случае является одноэтапность лечения.

Однако, несмотря на первоначальные сверхоптимистичные взгляды в отношении биологического клеточного лечения хондральных дефектов, на сегодняшний день эта технология не подходит для лечения поражений, при которых происходит вовлечение субхондральной кости, то есть дефектов III и IV степеней по ICRS [18].

Отдельным и крайне важным с точки зрения клинического применения культивированных хондроцитов фактором является снижение их пролиферативного потенциала с возрастом, что в значительной степени ограничивает использование трансплантации данных клеток у пациентов старших возрастных групп [4, 19].

■ ТЕХНОЛОГИЯ АМІС

Среди комбинированных способов хирургического восстановления полнослойных хондральных дефектов наиболее широкое распространение в последние годы получила технология аутологичного матрикс-индуцированного хондрогенеза – АМІС (autologous matrix-induced chondrogenesis). Она заключается в комбинации туннелизации и применения коллагеновой мембраны, которую имплантируют в область дефекта, укрывая последний.

АМІС представляет собой расширенный метод туннелизации, при котором коллагеновая мембрана, с одной стороны, выступает в роли механического барьера, защищающего клеточные элементы, находящиеся в области дефекта, от среды сустава, а с другой – стабилизирует кровяной суперсгусток, содержащий мезенхимальные стромальные клетки красного костного мозга, в зоне дефекта [3].

Одним из основных условий успешного применения технологии АМІС, наряду с сохранением гиалиновым хрящом в перифокальной области и отсутствием деформации оси конечности во фронтальной плоскости, является здоровая жизнеспособная субхондральная кость в области дефекта [3, 7]. В расширенном варианте рекомендации авторов в отношении костной ткани, основанные на анализе

отдаленных результатов применения аутологичного матрикс-индуцированного хондрогенеза, на сегодняшний день сформулированы следующим образом:

- имплантация коллагеновой матрицы показана только при здоровой и стабильной субхондральной кости;
- при глубоких (более 5 мм) локальных поражениях субхондральной кости требуется костная пластика костно-хрящевого дефекта;
- одномоментная пластика костно-хрящевого дефекта биокомпозитной костью и имплантация коллагеновой матрицы бесперспективны.

Становится очевидным, что категоричность соблюдения указанных условий в значительной степени ограничивает применение технологии AMIC в случае полнослойных хондральных дефектов, ассоциированных с остеоартрозом и остеонекрозом, сужая показания к его использованию до острых травматических дефектов суставного хряща и костно-хрящевых дефектов при болезни Кенига.

В целом AMIC является безопасным и эффективным способом восстановления локальных повреждений гиалинового хряща коленного сустава. Однако в случае полнослойных и пенетрирующих хрящевых дефектов данный способ лечения не рассматривают в качестве основного, что связано с отсутствием долгосрочных убедительных положительных результатов его применения.

■ МОЗАИЧНАЯ ХОНДРОПЛАСТИКА

Мозаичная костно-хрящевая трансплантация, или, по-другому, мозаичная хондропластика, представляющая собой помещение в зону дефекта суставной поверхности костно-хрящевых цилиндрических блоков различных форм и размеров, как способ хирургического лечения локальных повреждений суставного хряща коленного сустава впервые была описана Н. Judet в 1908 году, а адаптирована к коленному суставу и внедрена в клиническую практику L. Hangody в 1992 году. В настоящее время она получила широкое распространение, занимая 17–23% среди всех других способов хондропластики [7, 15, 21]. На сегодняшний день мозаичная хондропластика представлена двумя основными вариантами: костно-хрящевой аллотрансплантацией (мозаичной аллохондропластикой) и костно-хрящевой аутооттрансплантацией (мозаичной аутохондропластикой).

Необходимо сказать, что вариант аллохондропластики, при которой применяют трансплантаты, сформированные из лиофилизированных консервированных мыщелков бедренных костей, в настоящее время не получил широкого распространения из-за проблем, связанных с неудовлетворительной морфологической перестройкой трансплантатов, и рисков контаминации вирусами гепатитов В, С и ВИЧ. Кроме этого, необходимость прохождения донором скрининга на вирусные и бактериальные инфекционные заболевания приводит к задержке трансплантации на 10–14 дней, в течение которых происходит заметное снижение жизнеспособности хондроцитов [9, 22].

Процессы репарации, сопровождающие аллогенную костно-хрящевую трансплантацию, на сегодняшний день подробно изучены и не являются предметом дискуссий. Костная и хрящевая части аллотрансплантатов независимо от способа консервации подвергаются процессам хондро- и остеолитизиса, в течение которых полностью

перестраиваются на основе тканей реципиента. Перестройка кости протекает более благоприятно, чем хряща, при этом судьба последнего является совершенно не прогнозируемой: он может быть замещен соединительной тканью, волокнистым хрящом или регенератом, состоящим из смешанной ткани – волокнистого и гиалинового хряща [3, 6, 9, 10].

Мозаичная аутохондропластика предусматривает забор костно-хрящевых трансплантатов из малонагружаемых отделов этого же сустава и введение их в область хондрального дефекта путем плотной посадки (press-fit). Донорскими зонами чаще всего выступают переднебоковые отделы контралатерального (интактного) мыщелка бедра и межмышцелковая область дистального метаэпифиза бедренной кости [3, 7, 15]. Оперативное вмешательство может быть выполнено как открыто, так и артроскопически, однако в последнем случае часто не удается произвести полноценный забор аутооттрансплантатов из донорской зоны и сам этап их введения в реципиентную зону с сохранением конгруэнтности суставной поверхности, особенно если случай представлен дефектом большого размера или дефектом, который имеет труднодоступную для артроскопической визуализации локализацию.

С точки зрения клинического применения, постулируется ряд относительных противопоказаний к применению мозаичной аутохондропластики, к которым относят следующие: поражения суставной поверхности площадью более 6–7 см²; возраст пациента старше 50–55 лет; варусная или вальгусная деформация сустава; состояние после предшествующей менискэктомии; остеоартроз любой этиологии II–IV стадий (по Kellgren & Lawrence); острый или хронический интраартикулярный воспалительный процесс; морбидное ожирение.

Однако ряд вышеуказанных противопоказаний – площадь дефекта, возраст пациента и наличие остеоартроза – можно объяснить историческим аспектом в виде первоначального использования мозаичной аутохондропластики при острых травматических хондральных дефектах и рассекающем остеохондрите, и на фоне накопленного к сегодняшнему дню клинического опыта указанные противопоказания требуют к себе критического отношения. С другой стороны, основным фактором, о котором говорили сами авторы способа и который имеет крайне важное значение для приживления костно-хрящевых трансплантатов и конечного успеха оперативного вмешательства, является состояние субхондральной кости области дефекта – реципиентной зоны трансплантации [16, 21, 23]. Именно поэтому вышеуказанные критерии, долгое время сохранявшие статус априорных противопоказаний к мозаичной хондропластике, в настоящее время следует рассматривать, на наш взгляд, исключительно как условия, определяющие выбор того или иного варианта хондропластики, но никак не отвергающие саму возможность ее выполнения.

Исследования последних лет подтвердили, что эффективность органосохраняющих способов оперативного лечения в случаях формирования костно-хрящевых дефектов деструктивно-дистрофического генеза напрямую коррелирует с морфофункциональным статусом субхондральной и метафизарной костной ткани, поэтому полноценность и адекватность восстановления ее анатомической



Рисунок 1. Вид костного губчатого аутотрансплантата, сформированного из крыла подвздошной кости.

Figure 1. View of a cancellous bone autograft formed from the wing of the ilium.

целостности и обеспечение реституции метаболизма являются важнейшими задачами реконструктивно-пластического хирургического вмешательства в каждом конкретном случае [24–26].

С точки зрения технического исполнения, в отношении мозаичной аутохондропластики сформулированы следующие практические рекомендации, позволяющие повысить вероятность успеха вмешательства:

- с целью оптимизации распределения нагрузки по суставным поверхностям по показаниям должна быть проведена оперативная коррекция оси конечности;
- ось трансплантата должна быть ориентирована перпендикулярно суставной поверхности;
- необходимо предохранять хрящевую часть трансплантата от прямых механических воздействий на протяжении всех этапов операции и разъединения его с подлежащей костью;
- количество трансплантатов должно быть таким, чтобы они покрывали не менее 70% дефекта суставной поверхности;
- глубина воспринимающего трансплантат канала должна обеспечивать максимальный контакт губчатого вещества трансплантата с неизменным губчатым веществом ложа;
- диаметр трансплантата должен обеспечивать его стабильную фиксацию в воспринимающем ложе (принцип плотной посадки, press-fit);
- необходимо тщательно подбирать высоту трансплантатов и не пренебрегать моделированием сформированной суставной поверхности [27].

Еще одна рекомендация, касающаяся необходимости расположения аутотрансплантатов вплотную друг к другу или даже внахлест, по типу “snowman” («снеговик»), аналогично рассмотренным выше противопоказаниям в большей степени относится к случаям травматических дефектов суставного хряща и болезни Кенига у молодых пациентов, становясь при хондральных дефектах, ассоциированных с остеоартрозом и остеонекрозом, своеобразной ловушкой для трансплантатов, крайне негативно влияющей на их выживаемость и перестройку в связи с

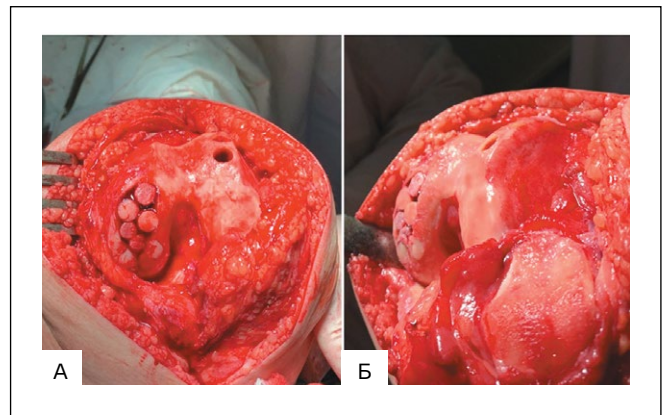


Рисунок 2. Интраоперационный вид дефекта суставной поверхности спереди (А) и сбоку (Б) после завершения костно-хрящевой аутопластики.

Figure 2. Intraoperative view of the articular surface defect from the front (A) and side (B) after completion of osteochondral autoplasty.

отсутствием трофики со стороны стенок костных лож, в которые они помещаются при трансплантации.

Наш клинический опыт применения мозаичной хондропластики показал, что, несмотря на основное преимущество – формирование органотипичного регенерата, максимально приближенного по своим морфологическим и функциональным свойствам к гиалиновому хрящу, классический вариант ее реализации при деструктивно-дистрофических дефектах имеет ряд существенных недостатков и отрицательных сторон, которые заставляют либо полностью отказываться от нее, либо вынуждают конвертировать данный способ реконструкции хондрального дефекта в неоптимальный комбинированный вариант пластики с использованием аллогенных трансплантатов.

На наш взгляд, недостатками и отрицательной стороной классической мозаичной хондропластики являются: дополнительная травматизация тканей сустава и уменьшение площади активно функционирующего хряща; ограниченность объема получаемого пластического материала; использование потенциально неполноценных хрящевой и костной тканей в качестве донорских; риск дистрофии

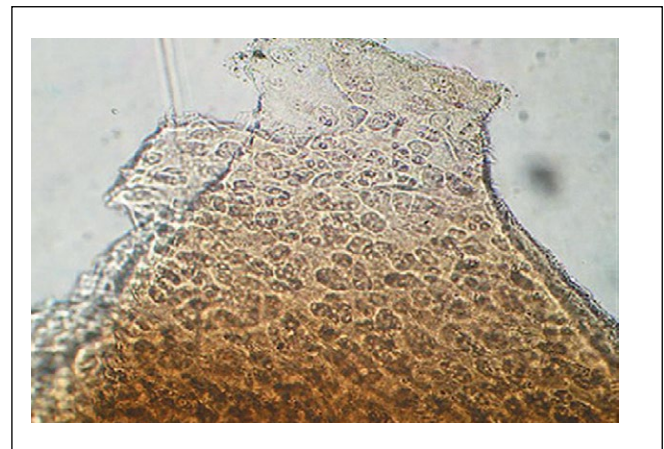


Рисунок 3. Электронная микрофотография хондроцитов гиалинового суставного хряща, формирующих пласт в культуре, на 16 сутки культивирования (нативный препарат, увеличение 100).

Figure 3. Electron micrograph of hyaline articular cartilage chondrocytes forming a layer in culture on the 16th day of cultivation (native preparation, magnification 100).

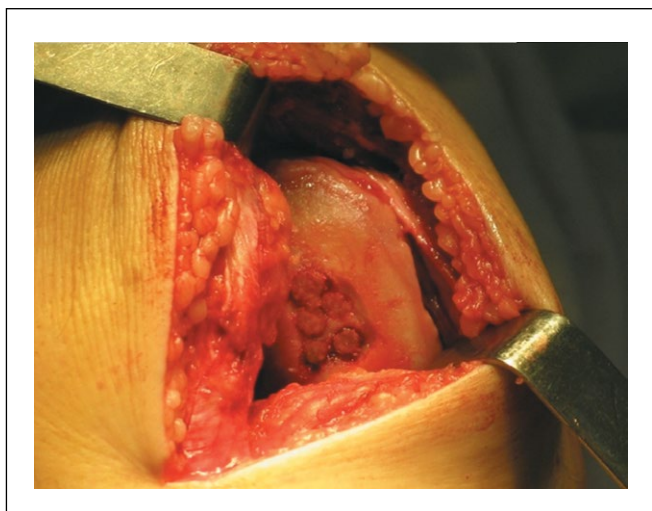


Рисунок 4. Интраоперационный вид области дефекта после выполнения хондропластики костными губчатыми аутооттрансплантатами, пропитанными взвесью культивированных *in vitro* аутохондроцитов.

Figure 4. Intraoperative view of the defect area after chondroplasty with spongy bone autografts impregnated with a suspension of *in vitro* cultured autologous chondrocytes.

трансплантатов после пересадки по типу “snowman” в случае деструктивно-дистрофического процесса в суставе; болевой синдром, инициированный областью забора трансплантатов; риск развития асептического воспаления в донорской зоне с его конверсией в хронический синовит и прогрессией развития вторичного остеоартроза (даже при замещении зон забора трансплантатов).

■ НОВЫЕ СПОСОБЫ МОЗАИЧНОЙ АУТОХОНДРОПЛАСТИКИ

Все вышесказанное, а также результаты многочисленных экспериментальных, биомеханических и клинических исследований, проведенных сотрудниками кафедры и Клиники травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова и Института экспериментальной медицины и биотехнологий, привели к разработке и внедрению в клиническую практику ряда новых способов мозаичной аутохондропластики, целью которых является не только анатомическое замещение области дефекта, но и коррекция патологически измененной субхондральной кости и костной ткани области метаэпифиза бедренной кости при остеоартроз- и остеонекроз-ассоциированных дефектах хряща коленного сустава.

1. Новый способ хондропластики дефектов хряща коленного сустава¹. В основе хирургического вмешательства лежит принцип операции мозаичной хондропластики, однако в качестве материала для пластического замещения области полнослойного дефекта суставной поверхности предложено использовать костные губчатые аутооттрансплантаты, забранные внесуставно – из крыла подвздошной кости (**рисунок 1**).

Применение аутооттрансплантатов, представляющих собой здоровую губчатую кость, позволяет не только обеспечить

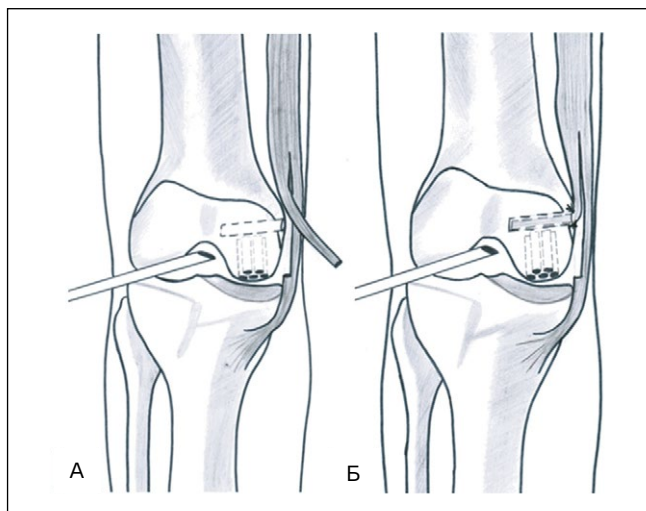


Рисунок 5. Схема выполнения этапа миопластики при использовании видеоартроскопии: формирование канала в метафизарной кости мыщелка бедра для мышечного лоскута (А) и проведение мышечного лоскута в сформированном канале (Б).

Figure 5. Schematic representation of performing the muscle plastic stage using arthroscopy: formation of a channel in the metaphyseal bone of the femoral condyle for a muscle flap (A) and insertion of a muscle flap in the formed channel (B).

анатомическое замещение дефекта субхондральной кости, но и создать оптимальные условия для восстановления ее метаболизма и структурной перестройки (**рисунок 2**).

2. Новый способ аутопластики гиалинового хряща коленного сустава². Ключевой особенностью данного способа хондропластики является использование клеточных технологий в виде культивированных *in vitro* аутохондроцитов. Для этого первым этапом проводят забор гиалинового хряща из малонагружаемого отдела коленного сустава, из которого в условиях Института экспериментальной медицины и биотехнологий СамГМУ готовят взвесь культивированных аутогенных хондроцитов (**рисунок 3**).

Вторым этапом выполняют непосредственно хондропластику дефекта суставной поверхности, при этом костные губчатые аутооттрансплантаты перед имплантацией в область дефекта пропитывают взвесью культивированных аутохондроцитов (**рисунок 4**).

3. Новый способ аутопластики суставных поверхностей при деструктивно-дистрофических заболеваниях коленного сустава³. Суть операции заключается в выполнении «классической» мозаичной хондропластики с дополнительным формированием несвободного мышечного лоскута из брюшка нежной мышцы (*m. gracilis*), который через специально созданный канал проводят в метафизарной области под основание костно-хрящевых аутооттрансплантатов в зоне дефекта (**рисунки 5, 6**).

Введение миопластики в качестве одного из этапов хирургического вмешательства позволяет улучшить трофику костной ткани, пораженной деструктивно-дистрофическим процессом, устранить венозный застой и улучшить микроциркуляцию в глубоких слоях субхондральной кости.

¹Патент РФ на изобретение № 2239377 от 10.11.2004. <https://patents.google.com/patent/RU2239377C2/ru>

²Патент РФ на изобретение №2379002 от 20.01.2010. <https://patents.google.com/patent/RU2379002C1/ru>

³ Патент РФ на изобретение №2484784 от 20.06.2013. <https://patents.google.com/patent/RU2484784C1/ru>

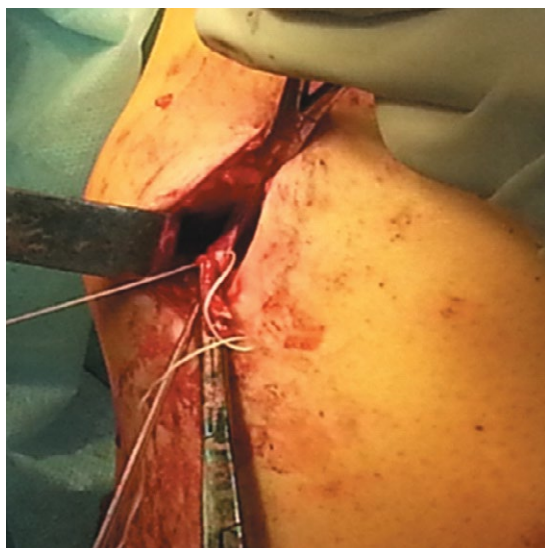


Рисунок 6. Этап операции – мобилизация нежной мышцы.
Figure 6. Stage of the operation – mobilization of the gracilis muscle.

Кроме этого, с целью формирования костных ауто-трансплантатов точно заданных размеров и в условиях артроскопического варианта проведения операции, нивелирования риска их повреждения при формировании и введении в каналы реципиентной зоны, уменьшения риска

повреждения костной ткани при подготовке в ней каналов для костных аутотрансплантатов, а также создания условий для стабильной фиксации трансплантатов в области аутопластики нами был разработан специализированный хирургический инструментарий: устройство для внутрикостного введения костного трансплантата¹; устройство для пункционной биопсии суставного хряща²; устройство для хондропластики дефектов суставного хряща³.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный к настоящему времени собственный опыт применения разработанных способов мозаичной хондропластики полнослойных и пенетрирующих дефектов суставных поверхностей, формирующихся при остеоартрозе и остеонекрозе коленного сустава, и сравнительный анализ отдаленных клинико-функциональных результатов лечения показали их высокую эффективность, возможность восстановления анатомии пораженного отдела суставной поверхности и функции сустава. Это, в свою очередь, позволило заложить основы для разработки концепции органосохраняющей хирургии деструктивно-дистрофических заболеваний крупных суставов нижних конечностей, базирующейся на современных данных о роли и значимости субхондральной и метафизарной костных тканей в вышеуказанных патологических процессах и понимании безусловной необходимости их оперативной коррекции при реконструктивно-пластическом замещении костно-хрящевых дефектов. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Г.П. Котельников – редактирование статьи. Д.С. Кудашев – оперативное лечение пациентов, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста и редактирование статьи. Ю.В. Ларцев – обзор литературных источников, редактирование статьи. С.Д. Зуев-Ратников – оперативное лечение пациентов, сбор и анализ литературных источников. Д.А. Долгушкин – сбор и анализ литературных источников. В.Г. Асатрян – курация и хирургическое лечение пациентов. Н.Д. Щербатов – сбор и анализ литературных источников. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. G.P. Kotelnikov – provided detailed manuscript editing. D.S. Kudashev – performed surgical treatment, has been responsible for scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript. Yu.V. Lartsev – provided scientific data collection, its systematization and detailed manuscript editing. S.D. Zuev-Ratnikov – performed surgical treatment, scientific data collection, its systematization and analysis. D.A. Dolgushkin – provided scientific data collection, its systematization and analysis. V.G. Asatryan – performed surgical treatment and patients' curation. N.D. Shcherbatov – provided scientific data collection, its systematization and analysis. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

¹Патент РФ на полезную модель №59396 от 27.12.2006. <https://patents.google.com/patent/RU59396U1/ru>

²Патент РФ на полезную модель №56803 от 27.09.2006. <https://patents.google.com/patent/RU56803U1/ru>

³Патент РФ на полезную модель №131595 от 27.08.2013. <https://patents.google.com/patent/RU131595U1/ru>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.). [Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>
2. Goldring SR, Goldring MB. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function, and cartilage-bone crosstalk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(11):632-44. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.148>
3. Egiazyryan KA, Lazishvili GD, Hramenkova IV, et al. Knee osteochondritis dissecans: surgery algorithm. *Vestnik RGMU*. 2018;2:77-83. (In Russ.). [Егиязарян К.А., Лазишвили Г.Д., Храменкова И.В., и др. Алгоритм хирургического лечения больных с рассекающим остеохондритом коленного сустава. *Вестник РГМУ*. 2018;2:77-83]. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2018.020>
4. Alan B. The Bone Cartilage Interface and Osteoarthritis. *Calcified Tissue International*. 2021;109:303-328. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00866-9>
5. Ashish RS, Supriya J, Sang-Soo L, Ju-Suk N. Interplay between Cartilage and Subchondral Bone Contributing to Pathogenesis of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2013;14:19805-19830. <https://doi.org/10.3390/ijms141019805>
6. Pisanu G, Cottino U, Rosso F, et al. Large osteochondral allografts of the knee: Surgical technique and indications. *Joints*. 2018;6:42-53. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636925>
7. Gerasimov SA, Tenilin NA, Korytkin AA, Zykin AA. Surgical treatment of localized injuries to articular surface: the current state of the issue. *Polytrauma*. 2016;1:57-69. (In Russ.). [Герасимов С.А., Тенилин Н.А., Короткин А.А., Зыкин А.А. Хирургическое лечение ограниченных повреждений суставной поверхности: современное состояние вопроса. *Политравма*. 2016;1:57-69].
8. Solheim E, Hegna J, Strand T, et al. Randomized study of long-term (15-17 Years) outcome after microfracture versus mosaicplasty in knee articular cartilage defects. *The American Journal of Sports Medicine*. 2017;46:1-6. <https://doi.org/10.1177/0363546517745281>
9. Lange JK, Lee YuYu, Spiro SK, Haas SB. Satisfaction Rates and Quality of Life Changes Following Total Knee Arthroplasty in Age-Differentiated Cohorts. *Journal of Arthroplasty*. 2018;33(5):1373-1378. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.12.031>
10. Le Roux J, Von Bormann R, Braun S, et al. Mega-OATS of the knee without specialised instrumentation: a low-cost option for large cartilage defects in a resource-restrained environment. *SA Orthop J*. 2022;21(2):106-110. <http://dx.doi.org/10.17159/2309-8309/2022/v21n2a>
11. Solheim E, Krokeide AM, Melteig P, et al. Symptoms and function in patients with articular cartilage lesions in 1,000 knee arthroscopies. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(5):1610-1616. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3472-9>
12. Werner BC, Cosgrove CT, Gilmore CJ, et al. Accelerated return to sport after osteochondral autograft plug transfer. *Orthop J Sports Med*. 2017;5(4):2325967117702418. <https://doi.org/10.1177/2325967117702418>
13. Solheim E, Hegna J, Inderhaug E, et al. Results at 10-14 years after microfracture treatment of articular cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(5):1587-1593. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3443-1>
14. Hunziker EB, Lippuner K, Keel MJB, Shintani N. An educational review of cartilage repair: precepts and practice – myths and misconceptions – progress and prospects. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(3):334-350. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.12.011>
15. Emre TY, Atbasi Z, Demircioglu DT, et al. Autologous osteochondral transplantation (mosaicplasty) in articular cartilage defects of the patellofemoral joint: retrospective analysis of 33 cases. *Musculoskelet Surg*. 2017;101(2):133-138. <https://doi.org/10.1007/s12306-016-0448-6>
16. Patil S, Tapasvi SR. Osteochondral autografts. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015;8(4):423-428. <https://doi.org/10.1007/s12178-015-9299-2>
17. Hema M, Martin C, Joshua P, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017;21(6):1-294. <https://doi.org/10.3310/hta21060>
18. Colombini A, Libonati F, Lopa S. Autologous chondrocyte implantation provides good long-term clinical results in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023;31(6):2338-2348. <https://doi.org/10.1007/s00167-022-07030-2>
19. Ulstein S, Arøen A, Røtterud JH, et al. Microfracture technique versus osteochondral autologous transplantation mosaicplasty in patients with articular chondral lesions of the knee: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(6):1207-1215. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-2843-6>
20. Gobbi A, Kamatzikos G, Kumar A. Long-term results after microfracture treatment for full-thickness knee chondral lesions in athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(9):1986-1996. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2676-8>
21. Heir S, Arøen A, Løken S, et al. Cartilage repair in the rabbit knee: mosaic plasty resulted in higher degree of tissue filling but affected subchondral bone more than microfracture technique: a blinded, randomized, controlled, long-term follow-up trial in 88 knees. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(2):197-209. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1596-8>
22. Cavendish PA, Everhart JS, Peters NJ, Sommerfeldt MF, Flanagan DC. Osteochondral allograft transplantation for knee cartilage and osteochondral defects: A review of indications, technique, rehabilitation, and outcomes. *JBJS Rev*. 2019;7:e7. <https://doi.org/10.2106/jbjs.rvw.18.00123>
23. Kabalyk MA. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis. *Pacific Medical Journal*. 2017;1:37-41. (In Russ.). [Кабальк М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;1:37-34]. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37-41>
24. Loeff M, van Beest S, Kroon FPB, et al. Comparison of histological and morphometrical changes underlying subchondral bone abnormalities in inflammatory and degenerative musculoskeletal disorders: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(8):992-1002. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.05.007>
25. Boyde A, Davis GR, Mills D, et al. On fragmenting, densely mineralized acellular protrusions into articular cartilage and their possible role in osteoarthritis. *J Anat*. 2014;225(4):436-446. <https://doi.org/10.1111/joa.12226>
26. Roy KA, Jennifer R, Jonathan PD. Contribution of Circulatory Disturbances in Subchondral Bone to the Pathophysiology of Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:49. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0660-x>
27. Malanin DA, Pisarev VB, Novochadov VV. *Restoration of cartilage damage in the knee joint: experimental and clinical aspects*. Volgograd, 2010. (In Russ.). [Маланин Д.А., Писарев В.Б., Новочадов В.В. Восстановление повреждений хряща в коленном суставе: экспериментальные и клинические аспекты. Волгоград, 2010]. ISBN 978-5-98461-765-9. EDN QLYHON

Автоматизированные и роботизированные системы в хирургической практике

А.А. Андреев, А.А. Глухов, А.П. Остроушко, А.Ю. Лаптиёва, Д.А. Боков,
Н.О. Михайлов, П.А. Коновалов

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России (Воронеж, Российская Федерация)

Аннотация

Использование роботизированных систем давно вышло за грани экспериментальной медицины. Ежегодно производится более 200 тыс. операций с использованием только самого популярного роботизированного комплекса Da Vinci. Дальнейшее развитие робототехники существенно повлияет на повышение качества и точности оперативных вмешательств, позволит значительно снизить риск развития послеоперационных осложнений.

В статье представлен анализ результатов внедрения роботов в хирургию. Выполнен обзор данных, представленных в PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect и eLIBRARY.

Ключевые слова: роботизированный комплекс; автоматизированная система; робототехника; хирургия; роботизированный комплекс.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Андреев А.А., Глухов А.А., Остроушко А.П., Лаптиёва А.Ю., Боков Д.А., Михайлов Н.О., Коновалов П.А. **Автоматизированные и роботизированные системы в хирургической практике.** Наука и инновации в медицине. 2024;9(3):231-236. <https://doi.org/10.35693/SIM540155>

Сведения об авторах

Андреев А.А. – д-р мед. наук, профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии. <https://orcid.org/0000-0001-8215-7519>
E-mail: sugery@mail.ru

Глухов А.А. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и амбулаторной хирургии. <https://orcid.org/0000-0001-9675-7611>
E-mail: aglukhov@vrngmu.com

Остроушко А.П. – канд. мед. наук, доцент кафедры общей и амбулаторной хирургии. <https://orcid.org/0000-0003-3656-5954>
E-mail: anton@vrngmu.com

Лаптиёва А.Ю. – ассистент кафедры общей и амбулаторной хирургии. <https://orcid.org/0000-0002-3307-1425> E-mail: laptievaa@mail.ru

Боков Д.А. – студент 6 курса лечебного факультета.

<https://orcid.org/0000-0002-5734-3093>

E-mail: dmitrybokov01@mail.ru

Михайлов Н.О. – ассистент кафедры общей и амбулаторной хирургии.

<https://orcid.org/0000-0002-1710-205X>

E-mail: n.o.mikhailov@gmail.com

Коновалов П.А. – аспирант кафедры общей и амбулаторной хирургии.

<https://orcid.org/0000-0002-6178-1205>

E-mail: dr.kon68@gmail.com

Автор для переписки

Лаптиёва Анастасия Юрьевна

Адрес: Воронежский государственный медицинский университет, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, Россия, 394036.

E-mail: laptievaa@mail.ru

Получено: 09.07.2023

Одобрено: 13.02.2024

Опубликовано: 23.07.2024

Automated robotic systems in surgical practice

Aleksandr A. Andreev, Aleksandr A. Glukhov, Anton P. Ostroushko, Anastasiya Yu. Laptieva,
Dmitrii A. Bokov, Nikolai O. Mikhailov, Pavel A. Kononov

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russian Federation)

Abstract

The use of robotic systems has long gone beyond experimental medicine. More than 200 thousand operations per year are carried out with the use of just the most popular robotic complex Da Vinci. Further development of robotics will contribute to improvement of quality and accuracy of surgical interventions. Even now, it enables reduction of postoperative complications to almost zero. This review presents the analysis of the results of introducing

robots into surgery. An overview of the data presented in PubMed, Cochrane Library, Science Direct and eLIBRARY was performed.

Keywords: robotic complex; automated system; robotics; surgery; robotic complex.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Andreev AA, Glukhov AA, Ostroushko AP, Laptieva AY, Bokov DA, Mikhailov NO, Kononov PA. **Automated robotic systems in surgical practice.** Science and Innovations in Medicine. 2024;9(3):231-236. <https://doi.org/10.35693/SIM540155>

Information about authors

Aleksandr A. Andreev – PhD, Professor of the Department of General and Outpatient Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-8215-7519>
E-mail: sugery@mail.ru

Aleksandr A. Glukhov – PhD, Professor, head of the Department of General and Outpatient Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-9675-7611>
E-mail: aglukhov@vrngmu.com

Anton P. Ostroushko – PhD, Associate professor of the Department of Department of General and Outpatient Surgery. <https://orcid.org/0000-0003-3656-5954>
E-mail: anton@vrngmu.com

Anastasiya Yu. Laptieva – assistant of the Department of General and Outpatient Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-3307-1425> E-mail: laptievaa@mail.ru

Dmitrii A. Bokov – 6th year student of the medical faculty.

<https://orcid.org/0000-0002-5734-3093> E-mail: dmitrybokov01@mail.ru

Nikolai O. Mikhailov – assistant, Department of General and Outpatient Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-1710-205X>

E-mail: n.o.mikhailov@gmail.com

Pavel A. Kononov – graduate student of the Department of General and Outpatient Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-6178-1205>

E-mail: dr.kon68@gmail.com

Corresponding Author

Anastasiya Yu. Laptieva

Address: Voronezh State Medical University, 10 Studencheskaya st., Voronezh, Russia, 394036. E-mail: laptievaa@mail.ru

Received: 09.07.2023

Accepted: 13.02.2024

Published: 23.07.2024

■ АКТУАЛЬНОСТЬ

При выполнении хирургических манипуляций человек не всегда способен исполнить их достаточно точно и безошибочно, что зачастую связано со значительными техническими сложностями оперативного вмешательства [1]. Одним из решений данной проблемы в современной медицине стало использование специализированных хирургических роботов, что позволило улучшить качество оперативного лечения, существенно снизить объем кровотока, риск послеоперационных осложнений и количество ошибок хирурга за счет повышения точности его работы [1, 3–8]. Операции с использованием робототехники проводят во всех областях хирургии, а в отдельных направлениях их начинают воспринимать в качестве «золотого стандарта» хирургического лечения [2]. К значимым плюсам роботизированной хирургии относится также возможность проведения оперативного вмешательства посредством использования телемедицинских технологий [3–8].

■ ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Анализ результатов внедрения автоматизированных и роботизированных систем в хирургическую практику. Выполнен обзор данных, представленных в PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect и eLIBRARY. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «роботизированный комплекс», «автоматизированная система», «робототехника», «робот», «хирургия», "surgical assistant system", «роботизированный комплекс», "Da Vinci", "ZEUS", "Probot", "AESOP", "Senhance" и ограничен периодом 2007–2022 гг. Критерии исключения из анализа: описание отдельных клинических случаев, книги, монографии и документы. В итоговый анализ были включены 50 из 153 первично выявленных источников.

■ ИСТОРИЯ РОБОТИЗИРОВАННОЙ ХИРУРГИИ

Первым используемым роботом в хирургии был аппарат, разработанный в США в 1983 году как концепция роботизированной системы для использования в ортопедической хирургии, под названием Robodoc surgical assistant system [4]. Robodoc разрабатывали как систему, позволяющую хирургам точно подбирать размер и тип ортопедического имплантата для эндопротезирования тазобедренного сустава, проводить обработку полости для его установки. Данные устройства считаются первой системой, которая могла выполнять активные хирургические действия, запрограммированные перед операцией [4].

В 1985 году был сконструирован аппарат Unimate Puma 560, применяемый для взятия биопсии головного мозга и лапароскопических операций [5]. Разработка данного робота началась в 1978 году [6]. Созданную технологию на тот момент описывали как манипулятор, позволяющий перемещать необходимые для проведения операции материалы и инструменты с помощью специализированных программируемых движений [6]. В 1988 году Unimate Puma 560 был впервые использован для введения иглы в головной мозг под контролем компьютерной томографии [6]. Данная технология заложила основы робототехники в хирургии и позволила использовать ее в качестве ассистента хирурга с появлением роботизированных рук [8].

В конце 1980-х годов в Великобритании был разработан Probot – роботизированная система, используемая для операций на предстательной железе [7]. Система Probot устроена из двух подсистем, позволяющих интраоперационно визуализировать предстательную железу и идентифицировать контуры железы на каждом изображении [7]. Технология используется совместно с УЗИ-исследованием, поскольку осуществляет свой анализ на основании данных ультразвукового исследования. Аппарат зарекомендовал себя как достаточно точное устройство для проведения операций, дающее незначительную погрешность в определении границ предстательной железы [7].

В 1993 году компанией Computer Motion была разработана роботизированная рука AESOP с голосовым управлением и оснащением в виде эндоскопа [8]. Система помогала хирургам при проведении лапароскопических операций путем передачи и воспроизведения изображения операционного поля на экран под контролем ассистента с помощью линз. Первой моделью управляли с помощью специальной педали или вручную, последующими – с помощью голосовых команд, облегчающих взаимодействие с системой во время операции [8].

Современные хирургические комплексы состоят из двух важнейших частей – из механической руки и инструментария в ней [9]. Роботизированную технику в хирургии разделяют на два типа: классические руки с последовательной системой механического движения и механизмы с параллельной системой [9].

■ СОВРЕМЕННЫЕ РОБОТИЗИРОВАННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСЫ

Роботы с последовательной системой бывают антропоморфные и SCARA [9]. Антропоморфные, или человекообразные, роботизированные руки состоят из трех последовательно расположенных суставов, определяющих движение руки в пространстве [9, 10]. SCARA в свою очередь состоит из нескольких суставов, оси которых расположены перпендикулярно основанию руки [9]. Данный тип роботизированной руки является основой в том числе роботизированной системы Da Vinci [9–16].

Роботизированная система Zeus

Робот Zeus был разработан компаниями Intuitive Surgical и Computer Motion в 1996 году и одобрен в 2001 году [10]. Роботизированная система Zeus состоит из трех манипуляторов, прикрепленных к хирургическому столу, и компьютера с программным обеспечением, таким же как у AESOP [11]. В процессе работы хирург пользуется специальными поляризационными очками для работы с 2D-изображением, транслируемым на экран с манипуляторов [11]. Главным преимуществом данной технологии по сравнению с ее предшественниками была возможность использования системы удаленной хирургии, а недостатками – стоимость, габариты и настройка комплекса под каждого пациента [11]. В 2003 году компания перестала производить указанный комплекс в связи с успешным внедрением в медицину комплекса Da Vinci [10]. Стоимость системы Da Vinci по отношению к системе Zeus соотносилась как 975 тыс. к 1 млн долларов на момент 2003 года [10].

Роботохирургический комплекс Da Vinci

Современный роботохирургический комплекс Da Vinci был разработан в 2000 году компанией Intuitive Surgical [12]. Он включает три взаимосвязанных элемента: прибор передачи изображения операционного поля, панель управления установкой и подвижную часть с четырьмя манипуляторами (три манипулятора для хирургического инструментария и один для камеры) [13, 14]. Передача изображения осуществляется посредством использования двух камер с поддержкой двойного источника освещения [14]. Панель управления представляет собой компьютер, воспринимающий полномасштабное изображение с передачей глубины операционного поля, видеоискатель, ножные педали, используемые для управления электрокоагуляцией и фокусировкой камер, ручные джойстики для контроля инструментария и камеры, размещенной внутри пациента [13, 14]. Для проведения операций используются специализированные наборы инструментов EndoWrist, включающие более 40 типов инструментов [15]. Набор состоит из зажимов, иглодержателей, ножниц, монополярных и биполярных хирургических инструментов, скальпелей и другого инструментария [15]. В зависимости от оперативного вмешательства хирург выбирает один из наборов 5-мм или 8-мм размера [15].

Главным преимуществом использования комплекса Da Vinci является получение хирургом полноценного трехмерного изображения с возможностью его масштабирования в несколько сотен раз [16]. Использование робота в хирургической практике существенно снижает травмирование тканей пациента. Перечисленные преимущества существенно снижают время послеоперационного периода [16]. Важно отметить отсутствие ограничений по применению системы Da Vinci: ее можно использовать практически при любом виде оперативного вмешательства [17]. Da Vinci, как и система Zeus, позволяет проводить операции в дистанционном режиме [18].

Роботизированная система позволяет использовать ее при различных видах операций. Da Vinci применяется в урологических операциях, таких как нефрэктомия, пластика лоханочно-мочеточникового сегмента [19, 20]. Робот используется в кардиохирургии, снижая вероятность кровопотери, массивного повреждения тканей сердца и летальных исходов во время операций [20–28]. Широкое применение технология получила в гинекологии, позволив снизить риск проведения радикальной гистерэктомии, лимфаденэктомии и проведения ампутиаций матки [21, 22, 27].

Достоинствами использования системы Da Vinci для хирурга считаются снижение ошибок вследствие тремора рук, меньшая усталость врача в сравнении с традиционным хирургическим вмешательством, повышенная точность в выполнении операционных манипуляций, качественная визуализация, отсутствие вероятности заражения инфекционными заболеваниями от пациента [20–23, 28]. К преимуществам использования робота Da Vinci по отношению к пациенту относят менее выраженный болевой синдром, минимальные кровопотери в ходе выполнения оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде, а также уменьшение вероятности возникновения осложнений и короткий восстановительный период [22, 29]. Малоинвазивность операций с использованием робота

также позволяет уменьшить риск кровопотери и дает лучший косметический результат в сравнении с традиционной хирургией [23].

К основным недостаткам применения Da Vinci относят высокую стоимость системы, ее габариты, отсутствие тактильной и инструментальной чувствительности, необходимых при некоторых видах операций, ограниченность манипуляций робота одной анатомической областью пациента, необходимость настройки под каждого пациента и необходимость специальной подготовки медицинского персонала [30–34].

В настоящее время в мире существует пять поколений систем Da Vinci, самые распространенные из которых – модели Si, Xi, а также новейшая модель пятого поколения SP. В России установлены модели третьего поколения – Da Vinci Si [22, 32, 34]. Постепенно начинается переход на четвертое поколение – Xi, главными преимуществами которого по сравнению с предыдущей моделью являются снижение времени совмещения инструментов с пациентом и высокая скорость проводимых процедур [25–29].

Предыдущие модели не имели возможности работы во всех плоскостях, с Da Vinci Xi появилась возможность вертикального доступа к пациенту, что позволяет хирургу работать с инструментарием не только в горизонтальной, но и в вертикальной плоскостях [25].

Новейшая модель Da Vinci SP на данный момент в России отсутствует, но уже используется в западных странах. Система по сравнению с предшественниками обладает улучшенной камерой и консолью хирурга, обновленной системой управления и новым набором инструментов повышенной подвижности, достигаемой за счет шарнирных соединений с семью степенями свободы. Главным отличием является проведение операций через единственный разрез одной роботической рукой с поддержкой трех инструментов одновременно [26–30].

Перспективы развития робототехники в хирургии основываются на операциях, которые возможно проводить с использованием данных систем. Одним из главных направлений развития этой области является достижение возможности проведения робототехнологичных операций на работающем сердце без использования аппарата искусственного кровообращения [27]. В России реализуются проекты по созданию экспериментального многофункционального роботокомплекса с лазером и по моделированию трехмерных областей безопасных движений инструментария при использовании роботохирургических систем [28].

Роботизированная система Senhance

Система Senhance, разработанная в 2016 году, является альтернативной заменой робота Da Vinci [35–37]. Система состоит из кабины оператора, манипуляторов (3–4) и соединительного узла, который управляет цифровыми сигналами от руки-манипулятора и кабины и видеосигналами от системы эндоскопических камер [35, 37, 39].

Эффективность работы робота-хирурга Senhance активно сравнивается с Da Vinci [36]. Следует отметить, что изначально цели создания роботов совершенно разные: Da Vinci создавался для осуществления максимально точных операционных вмешательств, а Senhance – для оцифровки лапароскопической хирургии, уже основываясь на

Название	Год создания	Функциональность	Краткое описание	Преимущества	Стоимость, недостатки
Robodoc surgical assistant system	1983	Обрабатывает полость тазобедренного сустава, подбирает размер и тип имплантата для эндопротезирования	Позволяет точно подбирать размер и тип ортопедического имплантата для эндопротезирования тазобедренного сустава, проводить обработку полости для его установки	Первая программируемая система для выполнения хирургических действий	1–1,7 млн \$
Unimate Puma 560	1985	Проводит забор биопсии головного мозга и упрощает выполнение отдельных лапароскопических операций	Позволяет перемещать необходимые для проведения операции материалы и инструменты с помощью специализированных программируемых движений	Технология заложила основы робототехники в хирургии и позволила использовать ее в качестве ассистента хирурга	180 тыс. \$
Probot	Конец 1980-х годов	Упрощение интраоперационного проведения УЗИ-сканирования и оценивания размеров предстательной железы	Позволяет интраоперационно визуализировать предстательную железу и идентифицировать ее контуры на каждом изображении	Производит анализ данных УЗИ-исследования самостоятельно	240 тыс. \$. Небольшая погрешность при проведении измерений предстательной железы
AESOP	1993	Помогает хирургам при проведении лапароскопических операций путем передачи и воспроизведения изображения операционного поля на экран под контролем ассистента с помощью линз	Роботизированная рука с голосовым управлением и оснащением в виде эндоскопа	Простота использования робота с помощью педалей и голосовых команд	5–10 тыс. \$
Zeus	1996	Позволяет проводить практически любой вид оперативного вмешательства	Роботизированная система состоит из трех манипуляторов, прикрепленных к хирургическому столу, и компьютера с программным обеспечением, таким же, как у AESOP	Хирург пользуется специальными поляризационными очками для работы с 2D-изображением, транслируемым на экран с манипуляторов. Возможность использования системы удаленной хирургии	975 тыс. \$. Высокая стоимость системы, ее габариты и настройка комплекса под каждого пациента
Da Vinci	2000	Можно использовать практически при любом виде оперативного вмешательства, в том числе в дистанционном режиме	Роботизированный комплекс включает прибор передачи изображения операционного поля, панели управления и подвижной части с тремя манипуляторами для хирургического инструментария и одним для камеры. Для проведения операций используются специализированные наборы инструментов EndoWrist, включающие в себя более 40 типов инструментов	Получение полноценного трехмерного изображения с возможностью его масштабирования в несколько сотен раз, что снижает травмирование тканей пациента, уменьшает вероятность кровотечения и улучшает косметический эффект операции; снижение ошибок вследствие тремора рук, уменьшение усталости врача, улучшение точности оперативного вмешательства, качественная визуализация, отсутствие вероятности заражения инфекционными заболеваниями от пациента	1–2 млн \$. К недостаткам применения комплекса относят высокую стоимость, его габариты, отсутствие тактильной и инструментальной чувствительности, ограниченность манипуляций одной анатомической областью, необходимость специальной подготовки медицинского персонала и настройки комплекса под каждого пациента
Senhance	2016	Можно использовать практически при любом виде оперативного вмешательства, в том числе в дистанционном режиме. Дает возможность перейти на нероботизированную операцию с тем же набором инструментов	Состоит из кабины оператора, 3–4 манипуляторов и соединительного узла, который управляет цифровыми сигналами от руки-манипулятора и кабины видеосигналами от системы эндоскопических камер. Обладает 3 скоростными режимами управления с системой предупреждения о превышении силы и ограничения движений, что дает возможность сделать операцию безопаснее. Инструментарий новой системы можно использовать многократно	Робот отслеживает инфракрасное движение глаз управляющего хирурга, обеспечивает тактильную обратную связь, обладает большей эргономичностью за счет наличия вертикального сиденья. Инструментарий можно использовать в том числе без применения системы	2,4–2,8 млн \$. Высокая стоимость, недостаточное количество мест для ассистентов хирурга

Таблица 1. Сравнительные характеристики автоматизированных и роботизированных систем, используемых в хирургической практике

Table 1. Comparative characteristics of automated and robotic systems used in surgical practice

работе системы Da Vinci [37]. Хирургическая система Senhance гораздо проще и производительнее в эксплуатации: робот отслеживает инфракрасное движение глаз управляющего хирурга, обеспечивает тактильную обратную связь, а также обладает большей эргономичностью за счет наличия вертикального сиденья [36]. Senhance обладает тремя скоростными режимами управления с системой предупреждения о превышении силы и ограничения движений, что дает возможность сделать операцию безопаснее [36, 39]. Инструментарий новой системы можно использовать многократно, он больше

схож со стандартными инструментами, используемыми в лапароскопической хирургии [37]. Инструментарий при необходимости можно использовать без применения системы, отключив их от нее [37].

К недостаткам робота-хирурга Senhance по сравнению с Da Vinci относят недостаточное количество мест для ассистентов хирурга, что связано с большой площадью, занимаемой манипуляторами [38, 39].

В России на 2022 год установлена одна роботизированная система Senhance в Ростове-на-Дону [40]. Хирурги отмечают удобство перехода от роботизированной лапароскопической хирургии к ручной и наоборот за счет отсутствия необходимости смен точек доступа при проведении операции [40].

Возможности оперативного вмешательства технологии Senhance не уступают Da Vinci [41]. Роботизированную

систему постепенно пробуют использовать в различных видах оперативного вмешательства и оценивают ее эффективность и энергозатратность [41–47]. Робот уже применяют при гинекологических операциях, качество исполнения которых не уступает предшествующей технологии [41–43]. В урологической практике применяют Senhance для проведения простатэктомии и нефрэктомии [44–47].

Узкоспециализированные роботизированные системы

Кроме перечисленных роботизированных систем существуют и другие, менее известные – корейский робот Revo-I и английский робот Versius, находящиеся на стадии активного развития [48]. Данные системы направлены на широкий спектр оперативных вмешательств и являются будущей альтернативой Da Vinci: указанные роботы уже показали свою эффективность при проведении урологических, гинекологических и абдоминальных операций [48–50].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение автоматизированных и роботизированных систем в хирургию на сегодняшний день является одним из важнейших направлений развития практической медицины. С каждым годом реализуются новые технологии в роботизированной хирургии, позволяющие осуществлять малоинвазивные оперативные вмешательства с максимальной безопасностью для пациентов и удобством для врачей.

Только с использованием самой популярной на данный момент системы Da Vinci производится более 200 тыс. операций в год. Робот используется практически во всех хирургических специализациях, в частности, в урологии, гинекологии, торакальной и абдоминальной хирургии.

Развитие роботизированной хирургии уже больше 20 лет повышает качество производимых хирургических операций, значительно сокращая количество послеоперационных осложнений, сроки временной нетрудоспособности и реабилитации пациентов, количество ошибок медицинского персонала. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Концепция статьи, анализ материала, редактирование – А.А. Андреев, А.А. Глухов. Концепция и дизайн исследования – А.А. Андреев, А.Ю. Лаптиева. Написание текста – А.П. Остроушко, А.Ю. Лаптиева, Д.А. Бокор, Н.О. Михайлов, П.А. Коновалов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. The concept of the article, analysis of the material, editing – A.A. Andreev, A.A. Glukhov. The concept and design of the study – A.A. Andreev, A.Yu. Lapteva. Writing of the text – A.P. Ostroushko, A.Yu. Lapteva, D.A. Bokov, N.O. Mikhailov, P.A. Kononov. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lychagin AV, Gritsyuk AA, Rukin YaA, Elizarov MP. The history of the development of robotics in surgery and Orthopedics (Literature Review). *The Department of Traumatology and Orthopedics*. 2020;39(1):13-19. (In Russ.). [Лычагин А.В., Грицюк А.А., Рукин Я.А., Елизаров М.П. История развития робототехники в хирургии и ортопедии (Обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2020;39(1):13-19]. <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2020.1.13-19>
- Пушкар Д.Ю., Говоров А.В., Колонтарев К.Б. Робот-ассистированная хирургия. *Вестник Российской академии наук*. 2019;89(5):466-469. (In Russ.). [Pushkar DYu, Govorov AV, Kolontarev KB. Robot-assisted surgery. *Herald of the Russian Academy of Sciences*. 2019;89(5):466-469]. <https://doi.org/10.31857/s0869-5873895466-469>
- Lee S, Metelitsa N. Review on innovations in robotic surgery in the 21st century. *ISJ Theoretical & Applied Science*. 2018;4(60):58-61. <https://doi.org/10.15863/tas.2018.04.60.13>
- Sugano N. Computer-assisted orthopaedic surgery and robotic surgery in total hip arthroplasty. *Clinics in Orthopedic Surgery*. 2013;5(1):1. <https://doi.org/10.4055/cios.2013.5.1.1>
- Stefano GB. Robotic surgery: Fast forward to telemedicine. *Medical Science Monitor*. 2017;23:1856-1856. <https://doi.org/10.12659/msm.904666>
- Theodore N, Arnold PM, Mehta AI. Introduction: The rise of the robots in spinal surgery. *Neurosurgical Focus*. 2018;45(videosuppl1). <https://doi.org/10.3171/2018.7.focusvid.intro>
- Kalan S, Chauhan S, Coelho RF, et al. History of robotic surgery. *Journal of Robotic Surgery*. 2010;4(3):141-147. <https://doi.org/10.1007/s11701-010-0202-2>
- Pugin F, Bucher P, Morel P. History of robotic surgery: From Aesop® and Zeus® to Da Vinci®. *Journal of Visceral Surgery*. 2011;148(5). <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2011.04.007>
- Mareev OV, Mareev GO, Fedorov RV. Basic principles of surgical robotic systems (part 1). *The world of science, culture and education*. 2014;5(48):218-222. (In Russ.). [Мареев О.В., Мареев Г.О., Федоров Р.В. Проблемы создания систем хирургической робототехники (часть 1). *Мир науки, культуры, образования*. 2014;5(48):218-222]. EDN: TBFNID

- Wilson M, Badani K. Competing robotic systems. *Urologic Clinics of North America*. 2021;48(1):147-150. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2020.09.007>
- Dunn D. Robotic-assisted surgery: A brief history to understand today's practices. *AORN Journal*. 2022;115(3):217-221. <https://doi.org/10.1002/aorn.13629>
- Kim M, Zhang Y, Jin S. Soft tissue surgical robot for minimally invasive surgery: a review. *Biomed Eng Lett*. 2023;13(4):561-569. <https://doi.org/10.1007/s13534-023-00326-3>
- Sheptunov SA, Vasiliev AO, Kolontarev KB, et al. Robotic surgery – digital technology that saves lives. *City HealthCare Journal*. 2020;1(1):60-71. (In Russ.). [Шептунов С.А., Васильев А.О., Колонтарев К.Б., и др. Роботохирургия – цифровая технология, спасающая жизни. *Здоровье мегаполиса*. 2020;1(1):60-71]. <https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2020.v1i1.60-71>
- Shevchenko YuL. From Leonardo da Vinci to the "da Vinci" robot. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2012;7(1):15-20. (In Russ.). [Шевченко Ю.Л. От Леонардо да Винчи к роботу «да Винчи». *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2012;7(1):15-20]. EDN: SIAEZT
- Boshan P, Bredikhin SV, Bredikhina EYu. Robot surgeon "Da Vinci". *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2007;2(21):31-34. (In Russ.). [Бошан П., Бредихин С.В., Бредихина Е.Ю. Робот-хирург "da Vinci". *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2007;2(21):31-34]. EDN: JVZMXJ
- Rivero-Moreno Y, Echevarria S, Vidal-Valderrama C, et al. Robotic Surgery: A Comprehensive Review of the Literature and Current Trends. *Cureus*. 2023;15(7):e42370. <https://doi.org/10.7759/cureus.42370>

17. Харченко С.В., Стаховский А.Э., Антонян И.М. Робототехническая система da Vinci в лапароскопической урологии: возможности, принципы построения и использования. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. 2008;12(2):35-39. (In Russ.). [Kharchenko SV, Stakhovskii AE, Antonyan IM. Features, possibilities and application perspectives of robot-technical system da Vinci in laparoscopic urology. *Ukrainskii zhurnal maloinvazivnoi i endoskopicheskoi khirurgii*. 2008;12(2):35-39. (In Russ.).] EDN: QYZUNV
18. Cowan B, Gomes C, Morris P, et al. Robotic technology in surgery; a classification system of soft tissue surgical robotic devices. *Surg Endosc*. 2024;38:3645-3653. <https://doi.org/10.1007/s00464-024-10861-4>
19. Zyryanov AV, Zhuravlev OV, Istokskii KN, Burtsev SA. Robot-assisted operations in urology using "da Vinci®" system. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2008;14(54):10-12. (In Russ.). [Зырянов А.В., Журавлев О.В., Истокский К.Н., Бурцев С.А. Робот-ассистированные операции в урологии с использованием системы "da Vinci®". *Уральский медицинский журнал*. 2008;14(54):10-12]. EDN: KVTHIJ
20. Pavlov VN, Plechev VV, Safiullin RI, et al. Preliminary experience of the aorto-femoral shunting using the Da Vinci Surgical System. *Creative surgery and oncology*. 2018;8(1):7-13 (In Russ.). [Павлов В.Н., Плечев В.В., Сафиуллин Р.И., и др. Первичные результаты аорто-бедренного шунтирования с применением робот-ассистированной хирургической системы da Vinci. *Креативная хирургия и онкология*. 2018;8(1):7-13]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-1-7-13>
21. Kira EF, Politova AK, Alekperova AF, Khaikina VYa. Simple hysterectomy using the da Vinci S robotic system for benign uterine tumors. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;6:99-103. (In Russ.). [Кира Е.Ф., Политова А.К., Алекперова А.Ф., Хайкина В.Я. Простая гистерэктомия с использованием роботизированной системы da Vinci S при доброкачественных опухолях матки. *Акушерство и гинекология*. 2012;6:99-103].
22. Klimenko VN, Nikolaev GV, Reshetov AV, et al. The first experience in robot-assisted operations in diagnosis and treatment of neoplasms of the lungs, mediastinum and pleura. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2011;18(3):59-62. (In Russ.). [Клименко В.Н., Николаев Г.В., Решетов А.В., и др. Первый опыт робот-ассистированных операций в диагностике и лечении новообразований легких, средостения и плевры. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2011;18(3):59-62].
23. Семиколонова В.А., Андреев А.А., Лаптиева А.Ю., Глухов А.А. Современные минимально инвазивные технологии в гинекологической практике. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;4:39-45. [Semikolenova VA, Andreev AA, Laptyeva AYU, Glukhov AA. Modern minimally invasive technologies in gynecological practice. *Siberian Medical Review*. 2022;4:39-45]. <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-4-39-45>
24. Popov AA, Manannikova TN, Fedorov AA, et al. Russian experience of robot-assisted surgery in gynecology. *RMJ*. 2015;23(1):46-48. (In Russ.). [Попов А.А., Мананникова Т.Н., Федоров А.А., и др. Российский опыт робот-ассистированной хирургии в гинекологии. *РМЖ*. 2015;23(1):46-48].
25. Yu DY, Chang YW, Lee HY, et al. Detailed comparison of the da vinci XI and S Surgical Systems for transaxillary thyroidectomy. *Medicine*. 2021;100(3):e24370. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000024370>
26. Covas Moschovas M, Bhat S, Rogers T, et al. Da vinci SP platform updates and modifications: The first impression of new settings. *Journal of Robotic Surgery*. 2021;15(6):977-979. <https://doi.org/10.1007/s11701-021-01248-x>
27. Cepolina F, Razzoli R. Review of robotic surgery platforms and end effectors. *J Robot Surg*. 2024 Feb 13;18(1):74. <https://doi.org/10.1007/s11701-023-01781-x>
28. Buinov MA, Vorotnikov AA, Klimov DD, et al. Robotic technologies in medicine and bioprinting: the state of the problem and modern trends. *Vestnik MGTU "Stankin"*. 2017;1(40):127-131. (In Russ.). [Буйнов М.А., Воротников А.А., Климов Д.Д., и др. Роботические технологии в медицине и биопринтинге: состояние проблемы и современные тенденции. *Вестник МГТУ «Станкин»*. 2017;1(40):127-131]. EDN: YINLGR
29. Kawashima K, Kanno T, Tadano K. Robots in laparoscopic surgery: Current and future status. *BMC Biomed Eng*. 2019;1:12. <https://doi.org/10.1186/s42490-019-0012-1>
30. Leal Ghezzi T, Campos Corleta O. 30 years of robotic surgery. *World Journal of Surgery*. 2016;40(10):2550-2557. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3543-9>
31. Theodore N, Arnold PM, Mehta AI. Introduction: The rise of the robots in spinal surgery. *Neurosurgical Focus*. 2018;45(videosuppl1). <https://doi.org/10.3171/2018.7.focusvid.intro>
32. Bargar WL. Robots in orthopaedic surgery. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 2007;463:31-36. <https://doi.org/10.1097/blo.0b013e318146874f>
33. Hamet P, Tremblay J. Artificial Intelligence in medicine. *Metabolism*. 2017;69. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.011>
34. Mathis-Ullrich F, Scheikl PM. Robotik im operationssaal – (KO) Operieren mit Kollege Roboter. *Der Gastroenterologe*. 2020;16(1):25-34. <https://doi.org/10.1007/s11377-020-00496-x>
35. Sasaki T, Tomohisa F, Nishimura M, et al. Initial 30 cholecystectomy procedures performed with the SENHANCE Digital Laparoscopy System. *Asian J Endosc Surg*. 2023;16(2):225-232. <https://doi.org/10.1111/ases.13143>
36. McKechnie T, Khamar J, Daniel R, et al. The senhance surgical system in colorectal surgery: A systematic review. *Journal of Robotic Surgery*. 2022;17:325-334. <https://doi.org/10.1007/s11701-022-01455-0>
37. Sasaki M, Hirano Y, Yonezawa H, et al. Short-term results of robot-assisted Colorectal Cancer Surgery using SENHANCE Digital Laparoscopy System. *Asian J Endosc Surg*. 2022;15(3):613-618. <https://doi.org/10.1111/ases.13064>
38. Knežević N, Penezić L, Kuliš T, et al. Senhance robot-assisted adrenalectomy: A case series. *Croatian Medical Journal*. 2022;63(2):197-201. <https://doi.org/10.3325/cmj.2022.63.197>
39. Holzer J, Beyer P, Schilcher F, et al. First Pediatric Pyeloplasty using the Senhance® robotic system – A case report. *Children*. 2022;9(3):302. <https://doi.org/10.3390/children9030302>
40. Khitryan AG, Matveev NL, Veliev KS, et al. The first clinical experience of using the new Senhance remote-controlled robotic system in general surgery in Russia. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;(9):5-13. (In Russ.). [Хитарьян А.Г., Матвеев Н.Л., Велиев К.С., и др. Первый клинический опыт использования новой телеуправляемой роботизированной системы Senhance в общей хирургии в России. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(9):5-13]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20220915>
41. Glass Clark S, Shepherd JP, Sassani JC, Bonidie M. Surgical cost of robotic-assisted sacrocolpopexy: A comparison of two robotic platforms. *International Urogynecology Journal*. 2022;34(1):87-91. <https://doi.org/10.1007/s00192-022-05391-3>
42. Sassani JC, Glass Clark S, McGough CE, Shepherd JP, Bonidie M. Sacrocolpopexy experience with a novel robotic surgical platform. *International Urogynecology Journal*. 2022;33(11):3255-3260. <https://doi.org/10.1007/s00192-022-05155-z>
43. Coussons H, Feldstein J, McCarus S. Senhance surgical system in benign hysterectomy: A real-world comparative assessment of Case Times and instrument costs versus da vinci robotics and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy procedures. *Int J Med Robot*. 2021;17(4):e2261. <https://doi.org/10.1002/rcs.2261>
44. Kulis T, Hudolin T, Penezic L, et al. Comparison of extraperitoneal laparoscopic and extraperitoneal senhance radical prostatectomy. *Int J Med Robot*. 2021;18(1):e2344. <https://doi.org/10.1002/rcs.2344>
45. Venckus R, Jasenas M, Telksnys T, et al. Robotic-assisted radical prostatectomy with the Senhance® Robotic Platform: Single Center Experience. *World Journal of Urology*. 2021;39(12):4305-4310. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03792-5>
46. Kastelan Z, Hudolin T, Kulis T, et al. Upper Urinary Tract Surgery and radical prostatectomy with senhance® robotic system: Single center experience – first 100 cases. *Int J Med Robot*. 2021;17(4):e2269. <https://doi.org/10.1002/rcs.2269>
47. Kaneko G, Shirotake S, Oyama M, Koyama I. Initial experience of laparoscopic radical nephrectomy using the Senhance® robotic system for renal cell carcinoma. *International Cancer Conference Journal*. 2021;10(3):228-232. <https://doi.org/10.1007/s13691-021-00487-x>
48. Farinha R, Puliatti S, Mazzone E, et al. Potential contenders for the leadership in Robotic Surgery. *Journal of Endourology*. 2022;36(3):317-326. <https://doi.org/10.1089/end.2021.0321>
49. Alkatout I, Salehiniya H, Allahqoli L. Assessment of the Versius robotic surgical system in minimal access surgery: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(13):3754. <https://doi.org/10.3390/jcm11133754>
50. Rao PP. Robotic surgery: New robots and finally some real competition! *World Journal of Urology*. 2018;36(4):537-541. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2213-y>

Оригинальное исследование | Original study article
DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM631423>

 This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Первичный гиперальдостеронизм с сочетанной секрецией кортизола

А.А. Лисицын, В.П. Земляной, М.М. Нахумов, З.Р. Шафигуллина, С.Б. Шустов, И.А. Бехтерева
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – изучить диагностические возможности сравнительного селективного забора венозной крови из центральной вены надпочечника у больных с первичным гиперальдостеронизмом с сочетанной автономной секрецией кортизола.

Материал и методы. Исследованы случаи 7 пациентов с первичным гиперальдостеронизмом с сочетанной автономной секрецией кортизола, проходивших лечение в период с 2010 г. по 2019 г.

Результаты. Из 72 прооперированных пациентов с первичным гиперальдостеронизмом у 7 человек (9,7%) была диагностирована автономная секреция кортизола. Частота несоответствия между интраскопической картиной и ССЗБК у больных с сочетанной автономной альдостерон-кортизол секрецией составила 57,1%. Выполнение ССЗБК у больных с синдромом Конншинга позволяет установить сторону гиперпродукции альдостерона и кортизола при двусторонней аденоме надпочечника с унилатеральной выработкой гормонов. Послеоперационная надпочеч-

никовая недостаточность наблюдалась у 28,6% больных с синдромом Конншинга. Смешанные аденомы надпочечника могут быть источником совместной гиперсекреции альдостерона и кортизола.

Заключение. У всех пациентов с первичным гиперальдостеронизмом необходимо исключить совместную автономную продукцию кортизола, что позволяет проводить правильную оценку результатов ССЗБК с последующим выбором стороны вмешательства и прогнозировать риск развития послеоперационной надпочечниковой недостаточности.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, автономная секреция кортизола, сочетанная секреция альдостерона и кортизола, смешанная аденома, сравнительный селективный забор крови из вен надпочечника, альдостерома и кортизол-продуцирующая аденома при двусторонней аденокортикальной аденоме.

Конфликт интересов: не заявлен

Для цитирования:

Лисицын А.А., Земляной В.П., Нахумов М.М., Шафигуллина З.Р., Шустов С.Б., Бехтерева И.А. Первичный гиперальдостеронизм с сочетанной секрецией кортизола. Наука и инновации в медицине. 2024;9(3):237-242.
<https://doi.org/10.35693/SIM631423>

Сведения об авторах

Лисицын А.А. – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом эндоскопии им. И.И. Грекова. <http://orcid.org/0000-0003-2045-0044>
E-mail: aleksandr.lisitsyn@szgmu

Земляной В.П. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом эндоскопии им. И.И. Грекова.
<http://orcid.org/0000-0003-2329-0023>

E-mail: vyacheslav.zemlyanov@szgmu

Нахумов М.М. – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом эндоскопии им. И.И. Грекова. <http://orcid.org/0000-0001-7659-9900> E-mail: mikhail.nakhumov@szgmu

Шафигуллина З.Р. – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова. <http://orcid.org/0000-0001-8292-8504>
E-mail: zulfiya.shafigullina@szgmu

Шустов С.Б. – д-р мед. наук, профессор, заведующий центром патологии надпочечников СЗГМУ им. И.И. Мечникова. <http://orcid.org/0000-0002-9075-8274>
E-mail: Sergei.Shustov@szgmu

Бехтерева И.А. – д-р мед. наук, доцент, врач патологоанатом патологоанатомического отделения клинической молекулярной морфологии. <http://orcid.org/0000-0001-5206-3367> E-mail: Irina.Bekhtereva@szgmu

Автор для переписки

Лисицын Александр Александрович

Адрес: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, Россия, 191015. E-mail: aleksandr.lisitsyn@szgmu

Список сокращений

ССЗБК – сравнительный селективный забор венозной крови;
ХЛА – хемилюминесцентный анализ; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ГХ-МС – газовая хромато-масс-спектрометрия; СПМ – стероидный профиль мочи.

Получено: 09.04.2024

Одобрено: 16.06.2024

Опубликовано: 26.07.2024

Primary hyperaldosteronism with concomitant cortisol secretion

Aleksandr A. Lisitsyn, Vyacheslav P. Zemlyanov, Mikhail M. Nakhumov,
Zulfiya R. Shafigullina, Sergei B. Shustov, Irina A. Bekhtereva

Northwest State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation)

Abstract

Aim – to study the diagnostic possibilities of comparative selective venous blood sampling from the central adrenal vein in patients with primary hyperaldosteronism with combined autonomous cortisol secretion.

Material and methods. The study included 7 patients with primary hyperaldosteronism with combined autonomous secretion of cortisol who were treated in the clinic from 2010 to 2019.

Results. In 72 operated patients with primary hyperaldosteronism, 7 (9.7%) were diagnosed with autonomous secretion of cortisol. The frequency of discrepancy between the intrascopic picture and comparative selective blood sampling in patients with combined autonomous aldosterone-cortisol secretion was 57.1%. Performing comparative selective blood sampling in patients with Connshing syndrome makes it possible to establish the side of hyperproduction of aldosterone and cortisol in bilateral adrenal adenoma with unilateral hormone production. Postoperative adrenal insufficiency

was observed in 28.6% of patients Connshing syndrome. Mixed adrenal adenomas can be a source of joint hypersecretion of aldosterone and cortisol.

Conclusions. In all patients with primary hyperaldosteronism, it is necessary to exclude the joint autonomous production of cortisol, which allows for a correct assessment of the results of comparative selective blood sampling, with subsequent choice of the intervention side and predict the risk of postoperative adrenal insufficiency.

Keywords: primary hyperaldosteronism, autonomous secretion of cortisol, combined secretion of aldosterone and cortisol, mixed adenoma, comparative selective blood sampling from the veins of the adrenal gland, aldosteroma and cortisol-producing adenoma in bilateral adrenocortical adenoma.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Lisitsyn AA, Zemlyanoi VP, Nakhumov MM, Shafigullina ZR, Shustov SB, Bekhtereva IA. **Primary hyperaldosteronism with concomitant cortisol secretion.** *Science and Innovations in Medicine.* 2024;9(3):237-242. <https://doi.org/10.35693/SIM631423>

Information about authors

Aleksandr A. Lisitsyn – PhD, Associate professor of the Department of faculty surgery with the course of endoscopy n.a. I.I. Grekov. <http://orcid.org/0000-0003-2045-0044>
E-mail: aleksandr.lisitsyn@szgmu.ru

Vyacheslav P. Zemlyanoi – PhD, MD, Professor, Head of the Department of faculty surgery with the course of endoscopy n.a. I.I. Grekov.
<http://orcid.org/0000-0003-2329-0023> E-mail: vyacheslav.zemlyanoy@szgmu.ru

Mikhail M. Nakhumov – PhD, Associate professor of the Department of faculty surgery with the course of endoscopy n.a. I.I. Grekov.
<http://orcid.org/0000-0001-7659-9900>
E-mail: mikhail.nakhumov@szgmu.ru

Zulfiya R. Shafigullina – PhD, Associate professor of the Department of Endocrinology n.a. V.G. Baranov. <http://orcid.org/0000-0001-8292-8504>
E-mail: zulfiya.shafigullina@szgmu.ru

Sergei B. Shustov – PhD, MD, Professor, Head of the Adrenal Pathology Center.
<http://orcid.org/0000-0002-9075-8274> E-mail: Sergei.Shustov@szgmu.ru

Irina A. Bekhtereva – PhD, MD, pathologist of the pathological department of clinical molecular morphology. <http://orcid.org/0000-0001-5206-3367>
E-mail: Irina.Bekhtereva@szgmu.ru

Corresponding Author

Aleksandr A. Lisitsyn
Address: I.I. Mechnikov NWSMU, 41 Kirochnaya st.,
Saint Petersburg, Russia, 191015. E-mail: aleksandr.lisitsyn@szgmu.ru

Received: 09.04.2024

Received: 16.06.2024

Published: 26.07.2024

ВВЕДЕНИЕ

Особый интерес среди больных с первичным гиперальдостеронизмом представляют пациенты с новообразованиями надпочечника, имеющими сочетанную секрецию кортизола и альдостерона. Данный вариант комбинированной гормональной ассоциации редкостью не является. По мнению многих исследователей, распространенность косекреции кортизола и альдостерона составляет от 5 до 21% [1, 2]. Такие пациенты представляют группу риска, что обусловлено высокой вероятностью развития кардиоваскулярных и метаболических осложнений. По мнению авторов, негативное влияние суммированного воздействия гиперпродукции минерало- и глюкокортикоидов ведет к высокому риску нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, атеросклероза коронарных сосудов, развития инсультов и сахарного диабета [3]. Сочетание гиперсекреции альдостерона и кортизола может быть причиной развития послеоперационной надпочечниковой недостаточности, что требует после адреналэктомии проведения заместительной глюкокортикоидной терапии. В связи с этим специалисты обращают внимание на обязательное исключение гиперкортицизма у больных с диагностированным первичным гиперальдостеронизмом. Повышенный уровень кортизола у больных с косекретирующими новообразованиями надпочечника может изменять латерализацию, что создает трудности для оценки результатов сравнительного селективного забора венозной крови (ССЗВК) и может приводить к несоответствию КТ-изображений с данными ССЗВК [4]. Крайне редко среди совместно косекретирующих новообразований надпочечника может встречаться миелولیпоматозная метаплазия, которая является причиной неопределенного интраскопического фенотипа [5]. Несмотря на то что миелولیпомы являются доброкачественными и гормонально-неактивными, авторы подчеркивают важность комплексной гормональной и морфологической оценки таких образований. Таким образом, уникальный подтип аденом надпочечника требует особого внимания для улучшения результатов лечения пациентов с комбинированной альдостерон-кортизоловой секрецией.

ЦЕЛЬ

Изучить диагностические возможности ССЗВК из центральной вены надпочечника у больных с первичным гиперальдостеронизмом с сочетанной автономной секрецией кортизола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2010 по 2019 гг. в клинике имени Э.Э. Эйхвальда было прооперировано 72 пациента с первичным

гиперальдостеронизмом. У 7 (9,7%) пациентов (5 женщин и 2 мужчин) была диагностирована комбинированная секреция альдостерона и кортизола (автономная секреция кортизола). Средний возраст пациентов составил $50,4 \pm 10,8$ года. ИМТ – $28,6 \pm 2,3$ кг/м². Всем пациентам проводилась оценка гормонального статуса методами иммуноанализа с определением адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, альдостерона, ренина, дегидроэпиандростерона-сульфата, норметанефрина и метанефрина в крови, подавляющий дексаметазоновый тест-1мг (ПДТ-1мг). Методом хемилюминесцентного анализа (ХЛА) определялся уровень кортизола в суточной моче. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определены 6 кортикостероидов (кортизол (F), кортизон (E), кортикостерон (B), 11-дезоксикортикостерон (DOC), 11-дегидрокортикостерон (A), 11-дезоксикортизол (S)) в сыворотке крови. У всех пациентов исследован стероидный профиль мочи (СПМ) методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Для определения стороны с преобладающей гормональной активностью выполнялся нестимулированный сравнительный ССЗВК из центральных вен надпочечника. Всем больным выполнялась компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием, морфологическое и иммуногистохимическое исследование удаленного материала. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех больных отмечались жалобы на повышение артериального давления (АД) (160/90 – 190/100 мм рт. ст.), что требовало многокомпонентной антигипертензивной терапии, снижение толерантности к физическим нагрузкам, увеличение массы тела. У двух пациентов была диагностирована хроническая болезнь почек, мочекаменная болезнь. У трех больных – дегенеративно-дистрофические заболевания пояснично-крестцового отдела позвоночника. По результатам лабораторного исследования у всех больных была установлена гипокалиемия и дислипидемия. У четырех пациентов – нарушение толерантности к глюкозе. В клиническом анализе крови у двух больных отмечалось незначительное увеличение уровня лейкоцитов (от $9,7 \times 10^9$ /л до $12,2 \times 10^9$ /л). По результатам гормонального обследования были получены снижение уровня АКТГ, отсутствие подавления кортизола при проведении ночного теста с 1 мг дексаметазона, снижение ДЭА-сульфата, повышение уровня кортизола в слюне. Все это сочеталось с минералокортикоидной активностью

Показатели	Результат Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Норма
Кортизол 9 ч, нмоль/л	446 [378; 453]	138–690
Кортизол 21 ч, нмоль/л	174 [127; 204]	70–345
АКТГ 9 ч, пг/мл	7,9 [6,1; 8,3]	<46
Кортизол слюны, нмоль/л	19,0 [16,0; 20,5]	2,5–9,0
ПДТ1, нмоль/л	212 [105; 253]	<50
Альдостерон, пг/мл	456 [399; 902]	14,2–156,5
Ренин, пг/мл	3,3 [0,7; 4,9]	2,1–53,8
АРС	362 [136; 498]	0,52–37,8
Альдостерон (на пробе с физ. раствором), пг/мл	328 [285; 516]	<100
Дегидроэпиандростерон-сульфат, мкг/мл	0,1 [0,1; 0,4]	ж 0,35–4,3; м 0,8–5,6
Метанефрин в сыворотке крови, пг/мл	38,6 [17,0; 48,7]	0–65
Норметанефрин в сыворотке крови, пг/мл	64,4 [46,8; 80,8]	0–196

Таблица 1. Показатели гормональной активности у больных с сочетанной секрецией методом иммуноанализа (n=7)

Table 1. Indicators of hormonal activity in patients with combined secretion by immunoassay (n=7)

(повышение альдостерона, снижение ренина, повышение альдостерон-ренинового соотношения (АРС) и отсутствие подавления альдостерона на пробе с физиологическим раствором) (**таблица 1**).

Уровень кортизола суточной мочи, полученный методом ХЛА, был увеличен и составил 93,1 [74,9; 114,0] мкг/сут (норма 20–65 мкг/сут). Исследование сыворотки крови методом ВЭЖХ выявило повышение уровня кортикостерона до 5,5 [5,3; 6,6] (норма <3 нг/мл) и



Рисунок 1. МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства у больной с новообразованием правого надпочечника с сочетанной продукцией альдостерона и кортизола (нативная фаза): а – аксиальная плоскость, б – корональная плоскость.

Figure 1. Abdominal and retroperitoneal CT scan (a – axial view, b – coronal view, native phase) in a patient with a tumor of the right adrenal gland with combined production of aldosterone and cortisol.

Показатели	Кортизол нмоль/л	Альдостерон пг/мл	Андростендион нг/мл	Расчетные индексы
Правая надпочечниковая вена	4233	6150	45,6	A/K (справа) = 1,45
Левая надпочечниковая вена	8456	16021	83,9	A/K (слева) = 1,89
НПВ (нижняя полая вена)	721	875	2,8	
Индекс селективности справа (по кортизолу) = 5,9; (по андростендиону) = 16,3 Индекс селективности слева (по кортизолу) = 11,7; (по андростендиону) = 30,0 Индекс латерализации (A/K (доминирующий): A/K (контралатеральный)) = 1,30				

Таблица 2. Результаты ССЗВК, полученные у больной с первичным гиперальдостеронизмом с сочетанной гиперпродукцией кортизола (клиническое наблюдение)

Table 2. Results of comparative selective blood sampling obtained from a patient with primary hyperaldosteronism with combined hyperproduction of cortisol (clinical observation)

18-гидроксикортикостерона до 1,1 [0,7; 1,6] нг/мл (норма <1,0 нг/мл). Несмотря на то что медиана 11-дезоксикортизола (S) составила 1,5 [1,4; 2,2] нг/мл (норма <2 нг/мл), у трех пациентов наблюдалось повышение уровня данного показателя.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), выявленные новообразования имели доброкачественный и неопределенный фенотип и чаще всего (5 наблюдений) располагались в левом надпочечнике. Средний размер новообразований составил 40,4±8,7 мм. В одном наблюдении образование правого надпочечника имело сомнительный интраскопический фенотип, что было обусловлено большими размерами (50 мм) и неоднородностью структуры новообразования (нативная плотность -10 HU, абсолютный коэффициент вымывания на 10 мин – 52%) (**рисунок 1**).

С целью исключения злокачественности выявленного образования было проведено стероидное профилирование суточной мочи. Получено снижение андрогенов (андростерон, этиохоланолон, дегидроэпиандростерон, андростентриол), повышение 5β-тетрагидро-11-дезоксикортизола – 182 мкг/сут (норма 10–70 мкг/сут), 5β-тетрагидрокортизола – 1400 мкг/сут (норма 200–750 мкг/сут), 5β-тетрагидро-11-дегидрокортикостерона – 146 мкг/сут (норма 11–63 мкг/сут), 5β-тетрагидрокортикостерона – 952 мкг/сут (норма 25–100 мкг/сут). Данные изменения свидетельствовали о глюко- и минералокортикоидной активности. Также было отмечено уменьшение активности 5α-редуктазы (снижение отношений: Ап/Ет-0,5; 5α-ТНФ/5β-ТНФ=0,1; 5α-ТНВ/5β-ТНВ=0,4) и снижение активности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа (увеличение отношений: 5β-ТНВ/5β-ТНА=6,5; 5β-ТНФ/5β-ТНЕ=0,5). На основании полученных результатов было высказано мнение об отсутствии злокачественности выявленного образования правого надпочечника. При гистологическом исследовании удаленного надпочечника были обнаружены миелолипоматозные очаги с участком кровоизлияния и некроза в составе адренокортикального новообразования. Общая сумма баллов по шкале L.M. Weiss составила 1.

Учитывая, что в клинической картине доминировал первичный гиперальдостеронизм, всем больным проводился ССЗВК из центральных вен надпочечника. Несмотря на полученную селективность по кортизолу, только в трех наблюдениях была отмечена латерализация (Li=3,2; 3,9; 4,3). В остальных случаях индекс латерализации колебался в интервале от 0,5 до 1,3. Высокий уровень кортизола доминирующего надпочечника и подавление

кортизола в контралатеральной железе являлись причиной неадекватного результата ССЗВК, что свидетельствовало в пользу двусторонней гиперсекреции альдостерона. Соответственно сторона вмешательства выбиралась на основании комплексной оценки (доминированию размеров новообразования, уровней альдостерона и кортизола).

В качестве примера хотелось бы представить клиническое наблюдение. У пациентки 59 лет был диагностирован первичный гиперальдостеронизм и автономная секреция кортизола. По

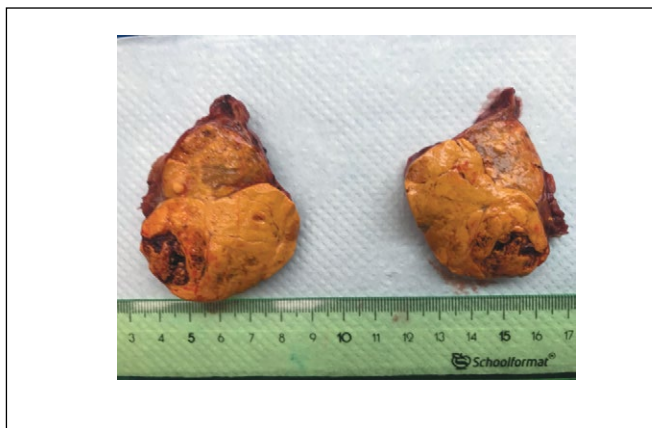


Рисунок 2. Макпрепарат (на разрезе) правого надпочечника с узловыми образованиями, исходящими из коркового слоя железы с сочетанной альдостерон-кортизол секрецией.

Figure 2. Adrenal gland with a node from the cortex of the gland with combined aldosterone-cortisol secretion.

данным КТ брюшной полости и забрюшинного пространства в левом надпочечнике определялось новообразование размерами 42 мм. По результатам выполненного ССЗВК индекс латерализации составил 1,3. Причиной расхождения лабораторных и томографических результатов послужил высокий уровень кортизола, полученный из центральной вены левого надпочечника, что было обусловлено сочетанной гиперсекрецией альдостерона и кортизола в левом надпочечнике (**таблица 2**).

Еще в одном наблюдении (больная отказалась от операции) по результатам ССЗВК был диагностирован случай двусторонней аденомы надпочечника (справа – 11х19х10 мм и слева – 26х41х35 мм), из которых левая продуцировала кортизол, а правая – альдостерон. Индекс латерализации с доминированием правой стороны составил 6,5. В представленном случае у больной не было клинических проявлений синдрома Иценко – Кушинга, а первичный гиперальдостеронизм не сопровождался типичной клинической картиной и стал случайной находкой при ССЗВК.

Во всех случаях адреналэктомия выполнялась посредством эндовидеохирургического трансперитонеального вмешательства. Время операции составило от 60 до 90 мин. Осложнений, требующих повторного вмешательства, не было. В послеоперационном периоде у двух пациентов отмечалось развитие надпочечниковой недостаточности, что требовало проведения заместительной глюкокортикоидной терапии. Так, у одной пациентки через 2–4–6 часов после окончания операции отмечено снижение уровня кортизола – 214–184–76 нмоль/л, а у другого пациента через 18 часов – 101,3 нмоль/л. Длительность заместительной терапии составила 5 и 96 суток.

Результаты патоморфологического исследования соответствовали доброкачественной адренокортикальной аденоме (L.M. Weiss 0–1 балл) (**рисунки 2, 3**).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Коннинга представляет особый подтип новообразований надпочечника с комбинированной гиперсекрецией кортизола и альдостерона. Первое сообщение о пациенте с первичным гиперальдостеронизмом и синдромом Кушинга было опубликовано Хоганом в 1977 году. В последующем достижения в изучении метаболизма стероидов, молекулярной генетики, иммуногистохимии позволили получить более полную информацию для понимания развития данного заболевания. В настоящее время можно встретить публикации, свидетельствующие о высоком проценте косекретирующих новообразований надпочечника [4]. Распространенность ассоциации автономной секреции кортизола наблюдается почти у трети пациентов с альдостерон-продуцирующими аденомами надпочечника [6]. В нашем исследовании такая комбинация диагностирована у 9,7% больных с первичным гиперальдостеронизмом и преобладала у женского пола. Считается, что причина сочетанной секреции связана с наличием химерного гена, кодирующего 11 β -гидроксилазу (CYP11B1) и альдостеронсинтетазу (CYP11B2). Иммуногистохимические исследования свидетельствуют о коэкспрессии CYP11B1 и CYP11B2 в таких аденомах надпочечника [7]. Поэтому

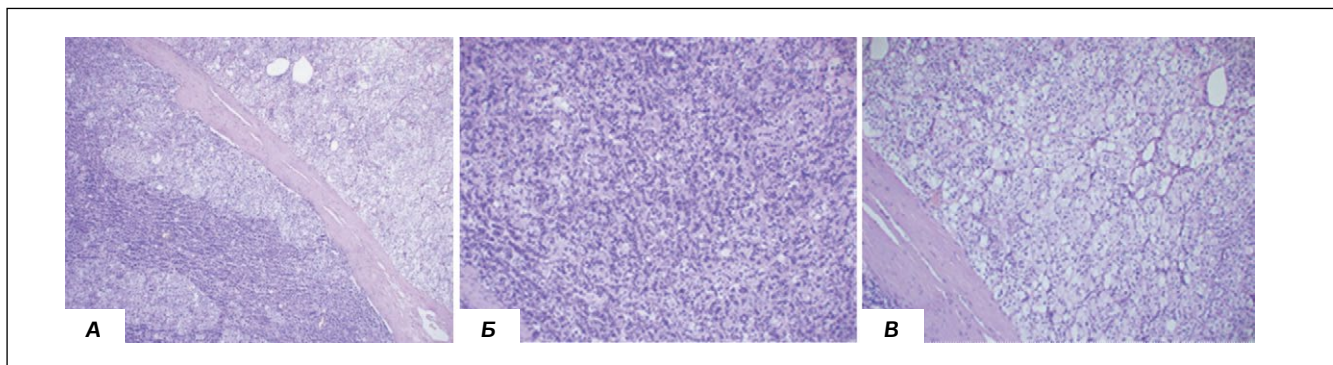


Рисунок 3. Адренокортикальная аденома с сочетанной секрецией альдостерона и кортизола. **А.** Фрагмент опухоли смешанного строения: крупные клетки с вакуолизированной светло-эозинофильной цитоплазмой (в верхнем правом углу) и клетки среднего размера с темной базофильной цитоплазмой (в нижнем левом углу). **Б.** Фрагмент опухоли, состоящий из клеток с темной базофильной цитоплазмой. **В.** Фрагмент опухоли, состоящий из клеток со светло-эозинофильной цитоплазмой.

Окраска гематоксилином и эозином: А. Увеличение x40 (лупа); Б и В – увеличение x100.

Figure 3. Adrenocortical adenoma with combined secretion of aldosterone and cortisol.

А – A fragment of a tumor of mixed structure: large cells with vacuolated light eosinophilic cytoplasm (in the upper right corner) and medium-sized cells with dark basophilic cytoplasm (in the lower left corner). **Б** – A tumor fragment consisting of cells with dark basophilic cytoplasm. **В** – A tumor fragment consisting of cells with light eosinophilic cytoplasm.

Staining with hematoxylin and eosin: A. Magnification of x40 (magnifying glass); Б and В – magnification of x100.

иммуноокрашивание на CYP11B1 и CYP11B2 является обязательным в типировании первичного гиперальдостеронизма.

Гиперпродукция кортизола при первичном гиперальдостеронизме ведет к усугублению миокардиальной токсичности, метаболического синдрома, остеопороза и снижению качества жизни больных [8]. В связи с этим все больные с первичным гиперальдостеронизмом должны быть обследованы на предмет исключения гиперкортицизма (ночной подавляющий дексаметазоновый тест, уровень АКТГ, кортизола в слюне и моче) [9, 10]. При двустороннем первичном гиперальдостеронизме для определения латерализации требуется проведение ССЗВК. Однако совместная гиперсекреция может привести к неправильной оценке полученных результатов [1, 11]. Повышение уровня кортизола на ипсилатеральной стороне и подавление кортизола в контрлатеральном надпочечнике являются причиной ошибочной интерпретации в сторону двустороннего поражения. Согласно литературным данным, частота несоответствия изображений и ССЗВК колеблется от 37,8% до 67% [4]. Анализ результатов проведенного ССЗВК у больных с сочетанной секрецией подтверждает факт ложного отсутствия латерализации гормональной активности у 4 (57,1%) больных. Данный синдром может быть представлен не только сочетанием гормональной активности в одном надпочечнике, но и комбинацией альдостерон-продуцирующей аденомы одного надпочечника с избыточной продукцией кортизола в контрлатеральной железе [12]. Поэтому при выборе стороны вмешательства необходимо не только учитывать размеры новообразований, но и проводить оценку функционально доминирующего образования коры надпочечников по результатам ССЗВК из надпочечниковых вен.

Так, по результатам выполненного ССЗВК у одной пациентки с сочетанной секрецией была диагностирована гиперпродукция кортизола в томографически доминирующем образовании одного надпочечника и гиперпродукция альдостерона в меньшей аденоме другого надпочечника. Косекретирующая аденома ипсилатерального надпочечника может подавлять секрецию кортизола в противоположном надпочечнике и создавать впечатление неправильной канюляции контрлатеральной вены [1]. В связи с этим для оценки селективности у пациентов с сочетанной секрецией предлагается использовать андростендион, метанефрин и норметанефрин [4]. В наших наблюдениях мы не встретились с «ложно неправильной» катетеризацией центральной вены надпочечника (во всех случаях индекс селективности по кортизолу был больше 2).

В настоящее время можно встретить публикации с указанием на преобладание размеров альдостерон-кортизол-продуцирующих образований надпочечника, где обычно диаметр составляет более 25 мм [7, 9, 13]. Следует отметить, что у всех оперированных нами пациентов размер

опухоли был от 30 до 54 мм. Поэтому можно сказать, что все пациенты с первичным гиперальдостеронизмом и большими аденомами надпочечника должны быть в обязательном порядке обследованы для исключения гиперкортицизма.

Учитывая, что аденомы с сочетанной секрецией имеют преобладание размеров над альдостерон-продуцирующими аденомами, существует риск встречи со злокачественной опухолью. В настоящее время можно встретить сообщения о 5 случаях аденокортикальной карциномы с комбинированной гормональной гиперсекрецией [6]. В связи с неопределенным интраскопическим фенотипом выявленных образований надпочечника у всех наших пациентов выполнялось стероидное профилирование мочи. Однако биохимических маркеров злокачественности получено не было. Следует отметить, что по данным СПМ, выполненного методом ГХ-МС, у трех больных с комбинированной секрецией наблюдалось снижение ферментативной активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа, что наблюдается у пациентов с автономной секрецией кортизола и может служить одной из дополнительных причин развития артериальной гипертензии у этой категории пациентов.

В одном наблюдении при гистологическом исследовании большого новообразования правого надпочечника была случайно обнаружена миелипомадозная дисплазия. Данная находка свидетельствует о возможности комбинированной гормональной активности среди миксоидных новообразований надпочечника.

Согласно данным многих публикаций, посвященных синдрому Конншинга, отмечается высокий риск развития послеоперационного гипокортицизма. По мнению авторов, у половины пациентов наблюдается послеоперационная надпочечниковая недостаточность [14]. D.Wang и соавт. (2015) считают, что увеличение риска послеоперационной недостаточности обусловлено уровнем кортизола (>5 мкг/дл) после теста ПДТ с 1 мг дексаметазона [15]. В нашем исследовании надпочечниковая недостаточность развилась у 2 (28,6%) больных. Уровень кортизола на ПДТ 1 среди этих больных составил более 273 нмоль/л (>9,8 мкг/дл).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первичный гиперальдостеронизм может сопровождаться глюкокортикоидной активностью без признаков синдрома Иценко – Кушинга, что требует проведения комплексного биохимического обследования с целью прогнозирования риска развития послеоперационной надпочечниковой недостаточности. Выявление сочетанной секреции может сориентировать врача в оценке возможных неоднозначных результатов ССЗВК. Поэтому оценка результатов ССЗВК у больных с сочетанной секрецией требует индивидуального и мультидисциплинарного подхода. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. А.А. Лисицын – сбор материала, постановка задачи исследования, анализ полученных данных и написание текста. В.П. Земляной – утверждение рукописи к публикации. М.М. Нахумов – статистическая обработка, литературный поиск и редактирование текста. З.Р. Шафигуллина – анализ и интерпретация данных. С.Б. Шустов – окончательная правка текста. И.А. Бехтерева – редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. A.A. Lisitsyn – collecting material, setting a research task, analyzing the data obtained and writing the manuscript. V.P. Zemlyanoi – approval of the manuscript for publication. M.M. Nakhumov – statistical processing, literary search and text editing. Z.R. Shafigullina – data analysis and interpretation. S.B. Shustov – final edit of the text. I.A. Bekhtereva – text editing. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bhatt PS, Sam AH, Meeran KM, Salem V. The relevance of cortisol co-secretion from aldosterone-producing adenomas. *Hormones (Athens)*. 2019;18(3):307-313. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00114-8>
2. Hu Z, Chen X, Shao Y, et al. Hypertension with unilateral adrenal aldosterone and cortisol cosecreting adenoma: A case report. *J Clin Hypertens*. 2021;23:1987-1991. <https://doi.org/10.1111/jch.14374>
3. Hiraishi K, Yoshimoto T, Tsuchiya K, et al. Clinicopathological features of primary aldosteronism associated with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2011;58(7):543-51. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k10e-402>
4. Hung K, Lee BC, Chen PT, Liu KL, Chang CC, Wu VC, Lin YH. Influence of autonomous cortisol secretion in patients with primary aldosteronism: subtype analysis and postoperative outcome. *Endocr Connect*. 2023;12(12):e230121. <https://doi.org/10.1530/EC-23-0121>
5. Jinna S, Taftaf R, Petros FG, Jun JY. Aldosterone- and Cortisol Co-secreting Adrenal Cortical Neoplasm With Lipomatous and Myelolipomatous Metaplasia. *JCEM Case Reports*. 2023;1(2):luad012. <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luad012>
6. Rosenberg R, Raeburn CD, Clay MR, Wierman ME. Dual Aldosterone- and Cortisol-Secreting Adrenal Cortical Carcinoma: Pre- and Perioperative Evaluation and Management. *JCEM Case Reports*. 2023;1(4):luad073. <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luad073>
7. Gao H, Li L, Tian H. Two cases of aldosterone and cortisol producing adenoma with different histopathological features: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(32):e30008. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003008>
8. Carsote M. The entity of Connshing syndrome: primary aldosteronism with autonomous cortisol secretion. *Diagnostics*. 2022;12(11):2772. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112772>
9. Pradhan R, Mattoo S, Gupta S, Agarwal A. Cortisol and aldosterone co-secreting tumors: A diagnostic challenge. *World J Endocr Surg*. 2019;11(1):28-30. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10002-1251>
10. J Orrego J, A Chorny J. Aldosterone- and cortisol-cosecreting adrenal adenoma, ovarian hyperthecosis and breast cancer. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020;2020:20-0121. <https://doi.org/10.1530/EDM-20-0121>
11. Turcu AF, Auchus R. Approach to the patient with primary aldosteronism: utility and limitations of adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):1195-1208. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa952>
12. Ren K, Wei J., Liu Q, et al. Hypercortisolism and primary aldosteronism caused by bilateral adrenocortical adenomas: a case report. *BMC Endocr Disord*. 2019;19:63. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0395-y>
13. Spath M, Korovkin S, Antke C, et al. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):447-455. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1070>
14. DeLozier OM, Dream SY, Findling JW, et al. Selective Glucocorticoid Replacement Following Unilateral Adrenalectomy for Hypercortisolism and Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:538-547. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab698>
15. Wang D, Li HZ, Zhang YS, et al. Is prophylactic steroid treatment mandatory for subclinical Cushing syndrome after unilateral laparoscopic adrenalectomy? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2019;29(1):31-35. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000585>