

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



**Вестник Российского университета дружбы народов.
Серия: МЕДИЦИНА**

2023 Том 27 № 2

Тема номера: ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.22363/2313-0245-2023-27-2

<http://journals.rudn.ru/medicine>

**Научный журнал
Издается с 1997 г.**

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

КОБАЛАВА Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева Медицинского института, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Ответственный секретарь

ГУРЬЯНОВА Светлана Владимировна, к.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

Члены редакционной коллегии

АБРАМОВ Алексей Юрьевич д.м.н., профессор, директор Медицинского института, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

АЗОВА Мадина Мухамедовна, д.б.н., профессор, кафедра биологии и общей генетики, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

АКДИС Мубацел, профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, г. Давос, Швейцария

АНИСИМОВ Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, лаборатории канцерогенеза и старения, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия

БАХНА Сами, профессор, Университет Луизианны, Шreveпорт, США

БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович, д.м.н., профессор, кафедра общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова, Медицинский институт, РУДН, г. Москва, Россия

БЫКОВ Илья Михайлович, д.м.н., профессор, кафедра фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

ВАЛЕНТА Рудольф, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия

ВЕСЕЛКИН Николай Петрович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория 9, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

ВУКСАНОВИЧ Александр, д.м.н., профессор, профессор Медицинского факультета Университета г. Белград, Белград, Сербия

ГАБИБОВ Александр Габирович, академик РАН, д.х.н., профессор, директор Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

ДЕЕВ Сергей Михайлович, д.б.н., профессор, академик РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

ДРАПКИНА Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, г. Москва, Россия

ЕЛЬЧАНИНОВ Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, г. Москва, Россия

ЕФРЕМОВ Анатолий Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия

КАНОНИКА Вальтер, д.м.н., профессор, Директор Центра персонализированной медицины в исследовательской больнице, г. Роззано, г. Милан, Италия

КОСТИН Андрей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

КУСТОВИЧ Аднан, профессор, Имперский колледж Лондона, Лондон, Великобритания

МЕРКЭЛИ Бела, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, г. Будапешт, Венгрия

НАПАРСТЕК Яаков, профессор, Университет Хадасса, Иерусалим, Израиль

НОЙХАУС Йохен, д.б.н., профессор, Лейпцигский университет, заведующий научно-исследовательской лабораторией кафедры урологии, г. Лейпциг, Германия

ПОЛЕВИЦКОВ Александр Витальевич, д.б.н., профессор, заведующий отделом иммунологии Института экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЙМЮЛЛЕР Райнер, д.м.н., профессор, Медицинский университет, кафедра радиологии, г. Грац, Австрия

РОДИН Сергей Александрович, д.б.н., профессор, старший научный сотрудник отделения хирургических наук Университета г. Упсала, г. Упсала, Швеция

РОЩЕВСКИЙ Михаил Павлович, д.м.н., профессор, академик РАН, отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

ТИМАНН Маркус, д.м.н., профессор, Институт гематопатологии, г. Гамбург, Германия

ФАТХУДИНОВ Тимур Хайсамудинович, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

ХЕ Джи, д.м.н., профессор, Онкологический институт и больница, Китайская академия медицинских наук и Медицинский колледж Пекинского союза, Пекин, Китай

RUDN University



RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2023 Volume 27 No. 2

Theme of the issue: CARDIOVASCULAR DISEASES

DOI: 10.22363/2313-0245-2023-27-2

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia Named After Patrice Lumumba

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Zhanna D. KOBALAVA, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine with a course of cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Executive Secretary

Svetlana V. GURYANOVA, Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

Members of Editorial Board

Aleksey Y. ABRAMOV, MD, Professor, Director of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Mubacel AKDIS, MD, Professor, Research Institute for Allergy and Asthma, Davos, Switzerland

Vladimir N. ANISIMOV, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Carcinogenesis and Oncogerontology and the Laboratory of Carcinogenesis and Aging of the Research Institute of Oncology n.a. N.N. Petrov, St. Petersburg, Russia

Madina M. AZOVA, D. Sc., Professor, Department of Biology and General Genetics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Sami BAHNA, MD, Professor, University of Louisiana, Shreveport, USA

Mikhail L. BLAGONRAVOV, MD, Professor, Frolov Department of General Pathology and Pathological Physiology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Ilya M. BYKOV, MD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Walter CANONICA, MD, Professor, Director of the Center for Personalized Medicine at the Research Hospital Humanitas IRCCS, Rozzano, Milan, Italy

Adnan CUSTOVIC, MD, Professor, Imperial College of London, London, Great Britain

Sergey M. DEEV, Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

Oksana M. DRAPKINA, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Anatoly V. EFREMOV, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Andrey V. ELCHANINOV, MD, Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Timur Kh. FATKHUDINOV, MD, Professor, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia

Alexander G. GABIBOV, D. Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

Jie HE, Professor, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China

Jochen NEUHAUS, PhD, Professor, University of Leipzig, Head of Research Laboratory, Department of Urology, Leipzig, Germany

Vladimir Kh. KHAVINSON, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology RAS, St. Petersburg, Russia

Andrei A. KOSTIN, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology with courses oncology, radiology and andrology, the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Bela MERKELY, MD, PhD, Professor and Chairman of Heart and Vascular Center, Rector of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary

Yakov NAPARSTEK, MD, Professor, Director of the Hadassah Center for Clinical Immunology and Rheumatology at the Hadassah University Medical Center, Jerusalem, Israel

Alexander V. POLEVSHCHIKOV, D.Sc, Professor, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

Rainer RIENMUELLER, MD, Professor Medical University, Department of Radiology, Graz, Austria

Sergey A. RODIN, PhD, Professor, Senior Researcher, Department of Surgical Sciences, Uppsala. University, Uppsala, Sweden

Mikhail P. ROSHCHEVSKY, MD, Professor, RAS Academician, Comparative Cardiology Department, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia

Markus TIEMANN, MD, Professor, Institute of Hematopathology, Hamburg, German

Rudolph VALENTA, MD, Professor MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Nikolai P. VESELKIN, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory 9, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg, Russia

Alexander VUKSANOVICH, MD, Professor, Professor of the Medical Faculty of the University, Belgrade, Serbia

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

Периодичность: 4 выпуска в год (ежеквартально).

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Научной электронной библиотеки КиберЛенинка, Directory of Open Access Journals (DOAJ).

Цели, задачи и тематика журнала

Научный рецензируемый медицинский журнал «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина» выходит ежеквартально с 1997 года.

Цель журнала – интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области клинической медицины и медико-биологических проблем, в первую очередь в области онкологии, физиологии и нейробиологии, аллергологии и иммунологии, медицинской генетики и микробиологии, инфекционных болезней.

Каждый выпуск является тематическим. Тематика каждого выпуска объявляется заранее. Для публикаций принимаются оригинальные статьи, обзоры, а также описание клинических случаев и современных методов диагностики.

Публикации в журнале принимаются по отдельности как на русском или английском языках, так и на двух языках одновременно.

Авторы должны гарантировать, что статья не была опубликована раньше, в том числе частично и на других языках, и не находится на рассмотрении в других научных журналах.

Журнал ориентирован на ученых и преподавателей, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

На основании решения ВАК Министерства образования и науки РФ журнал входит в «Перечень периодических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук по специальностям: с 01.02.22 — 1.5.5. Физиология человека и животных (биологические науки), 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки); с 22.11.22 — 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.31. Геронтология и гериатрия (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические науки)».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала: <http://journals.rudn.ru/medicine/announcement/view/327>

Электронный адрес: medj@rudn.ru

Литературный редактор: К.В. Зенкин
Компьютерная верстка: М.В. Рогова

Адрес издательства:

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3
Тел.: (495) 955-07-16; e-mail: publishing@rudn.ru

Почтовый адрес редакции

ул. Миклухо-Маклая, д. 10, Москва, Россия, 117198
e-mail: medj@rudn.ru

Подписано в печать 15.06.2023. Выход в свет 28.06.2023. Формат 70×100/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Tinos, Roboto».

Усл. печ. л. 24,15. Тираж 500 экз. Заказ № 666. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН)

117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Отпечатано в типографии ИПК РУДН
115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3,
тел. +7 (495) 952-04-41; publishing@rudn.ru

RUDN Journal of Medicine

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

Publication frequency: 4 issues per year (quarterly)

Included in the list of peer-reviewed scientific publications of the higher attestation Commission of the Russian Federation.

Languages: Russian, English.

The journal articles are posted at databases: Russian Index of Science Citation, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ).

Aim, tasks and topics of the journal

The "RUDN JOURNAL OF MEDICINE" is a quarterly journal that publishes peer-reviewed medical research papers since 1997.

A major goal of the journal is to integrate the results of basic and clinical research and rich experience of domestic and foreign experts in the field of clinical medicine and biomedical problems. Primary areas covered range from oncology, physiology and neurobiology, allergology and immunology, to medical genetics and microbiology, as well as infectious diseases.

Each issue is devoted to a specific medical topic that is announced in advance. We accept original research including important new tools and techniques, reviews, and clinical cases.

Papers may be submitted in Russian and/or English.

Authors must ensure that the article was not published elsewhere before, either as a whole or in part, in Russian or other languages. They should also guarantee that the paper submitted is not under consideration in other scientific journals.

The journal is intended for researchers, lecturers, graduate students and young scientists, practitioners who do research to develop new and improve existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

The Editorial Board of the journal encourages individual researches and research teams to collaborate in preparing issues devoted to specific topics: <http://journals.rudn.ru/medicine/announcement/view/327>

Contact e-mail: medj@rudn.ru

Review editor *K.V. Zenkin*
Computer design *M.V. Rogova*

Address of the Publishing House
3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation
Ph. +7 (495) 952-04-41
e-mail: publishing@rudn.ru

Postal Address of the Editorial Board:
Miklukho-Maklaya str., 10, Moscow, Russia, 117198
e-mail: medj@rudn.ru

Printing run 500 copies. Open price.

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

Printed at RUDN Publishing House:
3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation,
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: publishing@rudn.ru

СОДЕРЖАНИЕ**ТЕМА НОМЕРА: ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V., Vatsik-Gorodetskaya M.V., Cabello-Montoya F.E., Nazarov I.S., Galochkin S.A.

Implementation of a «seamless» model of providing specialized medical care to patients with heart failure (Реализация «бесшовной» модели оказания специализированной медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью) 141

Bazhdyreva E.I., Shavarova E.K., Kirpichnikova E.I., Ezhova N.E., Kobalava Zh.D.

Arterial hypertension in young adults (Особенности артериальной гипертонии у лиц молодого возраста)..... 155

Troitskaya E.A., Velmakin S.V., Goreva L.A., Kobalava Zh. D.

Aortic-brachial stiffness mismatch as potential marker of subclinical arterial damage in patients with rheumatoid arthritis (Феномен утраты градиента жесткости – потенциальный маркер субклинического поражения сосудистого русла у пациентов с ревматоидным артритом) 167

Лобачева Г.В., Алшибая М.М., Мамалыга М.Л., Затенко М.А., Данилов С.А., Арзуманян М.А.

Функциональное состояние респираторной системы у пациентов после геометрической реконструкции левого желудочка с последующей конвенциональной респираторной реабилитацией 182

Pisaryuk A.S., Kotova E.O., Moiseeva A.Yu., Domonova E.A., Tsimbalist N.S., Meray I., Safarova A.F., Bogdanova T.G., Tolokonnikova N.E., Kobalava Z.D.

Key role of histological and PCR studies in the differential diagnosis of heart valve disease in Takayasu’s arteritis, infective endocarditis and myxomatous degeneration (Ключевая роль гистологического и ПЦР-исследований в дифференциальной диагностике поражения клапанов сердца при артериите Такаясу, инфекционном эндокардите и миксоматозной дегенерации)..... 195

ПЕДИАТРИЯ

Богданова С.В., Ильенко Л.И., Гуреев А.Н.

Витамин-Д-дефицитные состояния у детей в антенатальном периоде с позиций прогноза и профилактики 207

Ильенко Л.И., Богданова С.В., Гуреев А.Н., Лазарева С.И., Семашина Г.А., Обельчак Е.В., Пономарев Д.А., Чепурная Ю.Ю.

Прогнозирование и профилактика железодефицитных состояний у детей 218

ХИРУРГИЯ

Бурневич С.З., Масленко Н.С.

Оценка эффективности экспертной системы принятия врачебных решений в диагностике острого аппендицита 228

Mulnikov A.G., Klimov A.E., Kurbanniyozov T.Sh., Vujmestru N.V., Chernjaeva A.A., Gusarova T.A.

Urgent total pancreatoduodenectomy for profuse gastro-intestinal bleeding caused by renal cancer metastases to the pancreas (Экстренная тотальная дуоденопанкреатэктомия по поводу профузного желудочно-кишечного кровотечения, вызванного метастазами рака почки в поджелудочную железу) 246

ТРАВМАТОЛОГИЯ

- Shevelev O.A., Smolensky A.V., Petrova M.V., Mengistu E.M., Mengistu A.A., Vatsik-Gorodetskaya M.V., Khanakhmedova U.G., Menzhurenkova D.N., Vesnin S.G., Goryanin I.I.**
Diagnostics and prevention of sports-related traumatic brain injury complication (Диагностика и профилактика осложнений спортивной черепно-мозговой травмы)..... 254

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- Шарапова О.В., Ильенко Л.И., Мухина Ю.Г., Гуреев А.Н., Зубарева Е.А., Житова Т.А., Богданова С.В.**
Новатор с улицы Новаторов: судьба Человека, биография Ученого..... 265

CONTENTS

THEME OF THE ISSUE: CARDIOVASCULAR DISEASES

- Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V., Vatsik-Gorodetskaya M.V., Cabello-Montoya F.E., Nazarov I.S., Galochkin S.A.**
Implementation of a «seamless» model of providing specialized medical care to patients with heart failure 141
- Bazhdyreva E.I., Shavarova E.K., Kirpichnikova E.I., Ezhova N.E., Kobalava Zh.D.**
Arterial hypertension in young adults..... 155
- Troitskaya E.A., Velmakin S.V., Goreva L.A., Kobalava Zh.D.**
Aortic-brachial stiffness mismatch as potential marker of subclinical arterial damage
in patients with rheumatoid arthritis 167
- Lobacheva G.V., Alshibaya M.M., Zatenko M.A., Mamalyga M.L., Danilov S.A., Arzumanyan M.A.**
Functional state of the respiratory system in patients after the left ventricle geometric reconstruction followed
by conventional respiratory rehabilitation 182
- Pisaryuk A.S., Kotova E.O., Moiseeva A.Yu., Domonova E.A., Tsimbalist N.S., Meray I., Safarova A.F.,
Bogdanova T.G., Tolokonnikova N.E., Kobalava Z.D.**
Key role of histological and PCR studies in the differential diagnosis of heart valve disease
in Takayasu’s arteritis, infective endocarditis and myxomatous degeneration 195

PEDIATRICS

- Bogdanova S.V., Ilyenko L.I., Gureev A.N.**
Vitamin D deficiency conditions in children in the antenatal period from the perspective
of prognosis and prevention..... 207
- Ilyenko L.I., Bogdanova S.V., Gureev A.N., Lazareva C.I., Semashina G.A., Obelchak E.V.,
Ponomarev D.A., Chepurnaya Yu.Yu.**
Iron deficiency conditions prediction and prevention in children 218

SURGERY

- Burnevich S.Z., Maslenko N.S.**
Evaluation of the effectiveness of the expert system of medical decision-making in the diagnosis
of acute appendicitis 228
- Mylnikov A.G., Klimov A.E., Kurbanniyozov T.Sh., Bujmestru N.V.,
Chernjaeva A.A., Gusarova T.A.**
Urgent total pancreatoduodenectomy for profuse gastro-intestinal bleeding caused
by renal cancer metastases to the pancreas 246

TRAUMATOLOGY

**Shevelev O.A., Smolensky A.V., Petrova M.V., Mengistu E.M., Mengistu A.A.,
Vatsik-Gorodetskaya M.V., Khanakhmedova U.G., Menzhurenkova D.N., Vesnin S.G., Goryanin I.I.**
Diagnostics and prevention of sports-related traumatic brain injury complication..... 254

HISTORY OF MEDICINE

Sharapova O.V., Ilyenko L.I., Mukhina Y.G., Gureev A.N, Zubareva E.A., Zhitova T.A., Bogdanova S.V.
Innovator from Novatorovs` street: the life of a scientist, the fate of a devotee..... 265



ТЕМА НОМЕРА: ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ THEME OF THE ISSUE: CARDIOVASCULAR DISEASES

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-2-141-154

EDN: ZFTDGK


REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Implementation of a “seamless” model of providing specialized medical care to patients with heart failure

Zhanna D. Kobalava^{1,2} , Veronica V. Tolkacheva²  , Maria V. Vatsik-Gorodetskaya¹ ,
Flora E. Cabello-Montoya² , Ivan S. Nazarov² , Svyatoslav A. Galochkin^{1,2} 

¹ City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russian Federation

² RUDN University, Moscow, Russian Federation

 tolkacheva-vv@rudn.ru

Abstract. Heart failure (HF) is a widespread disease and tends to increase. Despite the possibilities of modern therapy, the prognosis of patients with HF remains unfavorable. Foreign experience shows that the creation of specialized heart failure clinics improves the quality of care for patients with HF, reduces the frequency of repeated hospitalizations and death of patients. The Russian Federation has gained experience in creating such clinics, in particular, in Nizhny Novgorod, Ufa, St. Petersburg and a number of other cities. The article describes the organization of the work of the Center for HF on the basis of a multidisciplinary hospital in Moscow in period 01.11.2020—01.12.2022. The database included 2,400 patients hospitalized due to acute decompensation of chronic HF (ADCHF). The leading triggers of ADCHF in the studied patient population were an episode of atrial fibrillation/flutter (37 %), low adherence to treatment (25 %) and uncontrolled hypertension (17 %), exacerbation of concomitant diseases (11 %), infection (4 %). In 6 % of patients, the leading trigger could not be identified. The hospital stage included 950 (39.5 %) patients who, in the first 24 hours from the moment of hospitalization, underwent standard physical, laboratory and instrumental examination, including lung ultrasound, NT—proBNP, liver fibroelastometry, VEXUS protocol study, bioimpedance analysis of body composition, of which 496 (20.5 %) people passed the same studies at discharge. In the structure of patients hospitalized with ADCHF who were included in the hospital follow—up stage (n=950), patients with preserved (HFpEF) 42.5 % (n=404) and reduced ejection fraction (HFrEF) prevailed 36 % (n=342), patients with a mildly reduced (HFmrEF) ejection fraction were found in 21.5 %. 1,552 (64.5 %) patients refused additional studies and visits to the CH center, but agreed to outpatient follow—up in the form of telephone contacts. In 370 (15.4 %) patients, contact was lost after discharge. 240 (10 %) patients actively visit the HF center with a comprehensive assessment of congestion and correction of therapy at each visit. Conclusion. There are two stages in the treatment of patients with chronic HF. The first stage

© Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V., Vatsik-Gorodetskaya M.V., Cabello-Montoya F.E., Nazarov I.S., Galochkin S.A., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

is hospital, the second one is outpatient. It is important not to make omissions in the prescribed drug therapy, which can lead to a fatal outcome. To this end, it is necessary to introduce a “seamless” model of medical care for patients with chronic HF, when the patient comes under the supervision of a multidisciplinary team that carries out timely monitoring.

Key words: heart failure, clinic, specialized care

Funding. The authors received no financial support for the research and publication of this article.

Author contributions. Kobalava Zh.D. — study conception and study design, editing; Tolkacheva V.V. — study conception and study design, search for literature sources, writing — original draft, editing; Vatsik-Gorodetskaya M.V. — study conception and study design, search for literature sources, writing — original draft, editing; Cabello-Montoya F.E. — search for literature sources, writing—original draft; Nazarov I.S.—writing—original draft, editing; Galochkin S.A.—writing original draft, editing. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 14.03.2023. Accepted 17.04.2023.

For citation: Kobalava ZhD, Tolkacheva VV, Vatsik-Gorodetskaya MV, Cabello-Montoya FE, Nazarov IS, Galochkin SA. Implementation of a «seamless» model of providing specialized medical care to patients with heart failure. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(2):141—154. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-141-154

Introduction

Heart failure (HF) is the main cause of hospitalization of patients over 65 years of age worldwide [1, 2] and is characterized by a high probability of re-hospitalization and death within the first month after discharge from the hospital. More than 24 % of patients die within 12 months after diagnosis, and mortality reaches 50 % in the next 5 years [3]. According to ORACLE-RF research data, the frequency of repeated hospitalizations for acute decompensation of chronic HF (ADCHF) within 1 month after discharge from the hospital is about ~18—30 %, within 12 months ~69 %-89 % [4, 5], despite all achievements in the treatment of this pathology. The number of patients hospitalized for acute heart failure, mainly of the III—IV functional class, reaches 3 million patients per year according to the EPOKHA-O-CHF study [6]. Repeated episodes of ADCHF lead to progressive disruption of the heart,

liver and kidneys, and significantly burden the prognosis [7—10].

In the Russian Federation, chronic heart failure (CHF) is widespread among young people. According to the EPOKHA-CHF study, its frequency in the group of patients aged 30—39 years was 1.6 %, in the group of patients aged 40 to 49 years — 9.4 %. The prevalence of CHF in people aged 50—59 years increases almost 2 times and is 17 % of cases [11]. The frequency of CHF among men under 60 years of age is higher than in women, which may be due to earlier diagnosis of coronary heart disease [12].

HF is a clinical syndrome characterized by typical symptoms and signs caused by structural and/or functional disorders of the heart, leading to a decrease in cardiac output and/ or an increase in intracardiac pressure at rest or during exercise. Decompensation is understood as a rapidly progressive deterioration of signs and symptoms associated with inadequate

perfusion of organs and tissues, as well as with fluid retention in the body in patients with CHF [13–15].

In this regard, one of the main tasks of the cardiological community is to prevent episodes of CHF decompensation. However, at present, despite the success of pharmacological methods of treatment of CHF, its prognosis remains unfavorable — about 30 % of patients die within the first year after diagnosis [16, 17], which leads to a comprehensive approach to the study of HF syndrome, the need for strict control of the course of the disease in outpatient patients and the detection of congestion phenomena. at the prehospital stage, even in the absence of complaints.

The extremely unfavorable prognosis, low survival rate and high frequency of repeated hospitalizations contribute to an increase in the cost of treatment and rehabilitation of these patients. A significant share of the annual costs for the treatment of HF is the cost of the hospital stage of treatment. There is an obvious high need for the introduction of new approaches, one of which is the creation of an expert-level clinic to assist patients with CHF on the basis of existing hospitals, clinical diagnostic centers and primary health care institutions.

An important role in this is played, on the one hand, by improving the quality of medical care and reducing the mortality of patients in the acute period of

myocardial infarction, on the other hand, by increasing life expectancy with an increase in the population of elderly patients who develop HF either for natural reasons or as late complications of the underlying disease.

The creation of specialized expert-level centers providing qualified assistance to this category of patients, ensuring a “seamless” transition of the patient from the inpatient to the outpatient stage of treatment of HF, full titration of doses of drugs with proven effectiveness in improving the prognosis of patients with HF, as well as careful monitoring of the degree of elimination of congestion would optimize the management of patients with HF and improve their survival.

One of these clinics is the Heart Failure Center on the basis of a multidisciplinary hospital of the V.V. Vinogradov City Clinical Hospital. The main objectives of the Center are to improve the medical care to patients with HF both on an outpatient and inpatient basis, the introduction into practice of modern methods of diagnosis and treatment of HF, the organization of preventive measures, the maintenance of a patient register.

The structure of the Heart Failure Center is shown in Fig. 1.

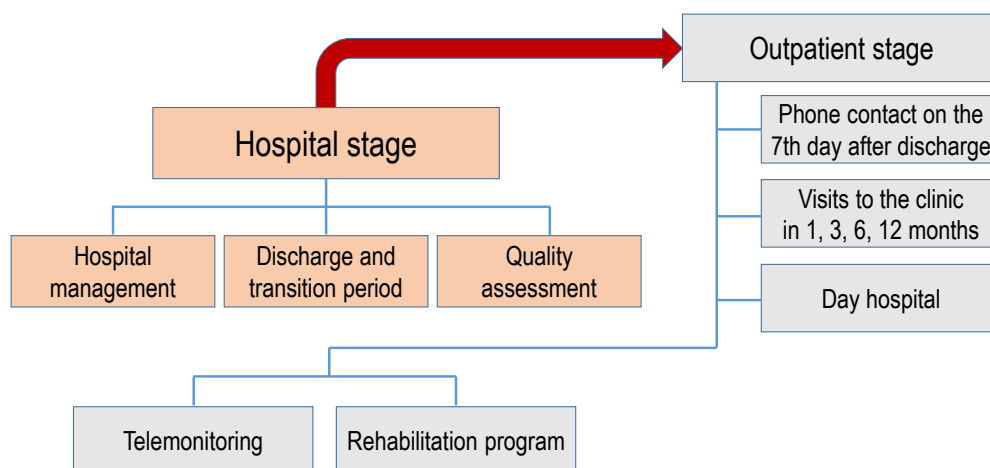


Fig. 1. The structure of Heart Failure Center

A comprehensive program is being conducted on the basis of the HF Center, which includes the following components that allow providing qualified medical care to patients with HF:

- Dynamic monitoring of the patient's condition at the outpatient and hospital stages of management (including monitoring of symptoms of HF and correction of therapy on a regular basis, organization of therapeutic measures when the first signs of decompensation of HF occur);

- Rehabilitation and physical training programs;
- Day hospital programs (outpatient administration of inotropic and diuretic drugs);

- Training and psychosocial support for patients and their families;

- Selection of patients for high-tech methods of treatment (heart transplantation, implantation of pacemakers, cardioverter defibrillators, devices for cardiac resynchronization therapy, revascularization procedures);

- The ability to access clinical trials of new drugs.

The functioning of the HF Center is provided by a multidisciplinary team: the main staff (doctors and nurses trained to provide qualified care to patients with HF), staff with possible part-time employment (nutritionist, physiotherapy specialist, psychologist, social worker), need specialists/consultants (selection of patients for high-tech care), employees of the Information Technology Department technologies.

For a unified approach, standard operating procedures (SOP) have been developed, describing in detail the methods, including: "Itinerary and diagnostic minimum of examination on the first day and on the day of discharge of a patient hospitalized with CHF", "Criteria for hospitalization in the ICU and cardiology department", "Rules for filling in the card of a patient hospitalized with HF", "Protocol of echocardiographic examination of a patient with HF", "Protocol of lung ultrasound of a patient hospitalized with CHF", "Method of conducting the test with a 6-minute walk", "Method of conducting an orthostatic test", "Methods of performing bioimpedance vector analysis (BIVA)", "Methods of performing liver fibroelastometry", "VExUS protocol of a patient hospitalized with ADCHF", "Assessment

of depression on the hospital anxiety and depression scale (HADS)", "Structured teaching methodology in the "School of the patient with CH", "Criteria for discharge from the hospital", "Ideal discharge epicrisis", "Structured telephone contact on the 7th day after discharge".

The key components of the hospital stage of care for patients with ADCHF, in addition to a comprehensive assessment of congestion, are the introduction of developed protocols / algorithms of treatment based on the principles of evidence-based medicine, training of medical personnel, structured patient education, provision of written recommendations upon discharge of patients indicating the date, time and place of the follow-up visit / telephone contact.

A characteristic trajectory of the course of HF, even in the case of taking the recommended drug therapy, is the alternation of periods of compensation and decompensation [18]. In addition to the development of decompensation, another point where dissociation between clinical and hemodynamic signs of congestion can be critically significant is the achievement of a euvolemic state during hospitalization and in the early post-hospital period.

It is believed that one of the markers of the success of CHF therapy carried out during hospitalization is the absence of congestion by the time of discharge from the hospital [19]. However, the data of observational studies demonstrate that, firstly, a significant part of hospitalized patients retain symptoms and signs of congestion during discharge, which is naturally associated with an increase in the risk of adverse outcomes, and secondly, even in their absence, the presence of residual congestion detected using various techniques is again associated with an increase in the risk of such adverse outcomes as rehospitalization for HF and death from all causes [20–23]. Therefore, the main task at the hospital stage is to establish contact with the patient, conduct additional non-invasive examination methods to assess the status of hydration. Especially significant is the introduction of the latest techniques for assessing congestion in patients with HF into the practice of urban healthcare.

The number of techniques, the use of which is proposed to characterize congestion in HF, is increasing.

However, in general, all of them can be grouped into four categories: 1. symptoms and signs, as well as scales based on their combination; 2. biomarkers; 3. ultrasound methods; 4. direct assessment of hemodynamic parameters and bioimpedance vector analysis.

Undoubtedly, in practice, physical examination remains the main tool for assessing congestion. However, the accuracy of traditional clinical symptoms and signs of congestion, reflecting an increase in intracardiac filling pressure and/or, as a consequence, excessive accumulation of extravascular fluid, is relatively low compared to the intracardiac assessment of hemodynamics [24]. The NTproBNP assessment is considered the “golden” method of diagnosing HF, and one of the main markers reflecting the severity of congestion and prognosis [25]. Due to the fact that the concentration of NTproBNP itself does not reflect the pathophysiological variants of congestion, ultrasound methods can be used to assess the degree of residual congestion, as well as risk stratification in patients with HF, such as estimating the number of B-lines according to lung ultrasound, assessing liver density by indirect elastometry, assessment of the degree of venous congestion by the diameter of the inferior vena cava (VExUS (“Venous Excess Ultrasound”), as well as assessment of hydration by bioimpedance vector analysis (BIVA), which are widely used in our center (Fig. 2).

Ultrasound examination of the lungs is a new alternative approach to assess congestion in the lungs. Ultrasound of the lungs makes it possible to identify extravascular fluid by visualizing hyperechoic vertical lines (B lines) emanating from the surface of the pleura. Their quantitative assessment makes it possible to measure the degree of pulmonary congestion, facilitates the diagnosis of HF and can be useful for monitoring HF therapy. In addition, B lines provide prognostic value regarding repeated hospitalizations and mortality [26–28].

Indirect liver elastometry is a non-invasive method that has proven itself well and is widely used to determine the presence of severe fibrosis or cirrhosis of the liver and has a high prognostic potential in various liver diseases without HF and with HF [29].

The VExUS study protocol makes it possible to assess venous congestion, taking into account 4 criteria:

the diameter of the inferior vena cava (NIP), the shape of the spectrum in the hepatic veins, the shape of the portal vein spectrum, and the shape of the intrarenal vein spectrum [30–32].

Bioimpedance vector analysis (BIVA) is a method based on the assessment of the electrical conductivity of tissues, it is important that the device is manufactured in Russia by Medass company. Conducting this study in patients with CHF allows them to be divided into three groups: dehydration, hyperhydration, and euvolemia. If the patient has no indicators of euvolemia, the BIVA data allow him to be assigned to a group of more thorough monitoring in order to minimize the risks of deterioration of the patient’s condition after discharge [33–36].

There are publications in the literature on non-invasive methods for diagnosing hydration status, for example, bedside ultrasound examination POCUS. This technique is used by nephrologists to assess the hydration status of patients. Bedside ultrasound examination (ultrasound examination at the place of medical care — POCUS) becomes an accessible, non-invasive, diagnostic method for an objective assessment of physiological and hemodynamic parameters related to the state of fluid, tolerability and the body’s response to therapy. A quick bedside ultrasound assessment will help to obtain qualitative data on the functional state of the heart and quantitative data on pulmonary congestion. The extended POCUS study, which includes Doppler echocardiography, provides additional quantitative information, including flow rate and pressure in the structures of the heart. Recently, abnormal forms of Doppler blood flow in the abdominal organs, secondary to increased pressure in the right atrium, and associated with congestion of organs, bring a new additional component to the assessment of hemodynamics. The joint use of the results of the POCUS study with clinical and laboratory data will help to more accurately assess the hemodynamic status of the patient [37].

In addition, the center has introduced the practice of conducting ultrasound-associated examinations, which are in addition to the general clinical examination in the form of rapid limited ultrasound monitoring for decision-making, performed by doctors of various

clinical disciplines in order to assess the main changes in intracardiac hemodynamics, the structure of lung tissue, the condition of the main arteries and veins, abdominal organs and retroperitoneal spaces [38].

This study does not require professional and advanced training of a specialist in instrumental and radiation diagnostics, a specialized course of study within the framework of the main specialty is sufficient. Ultrasound-assisted examination is not an independent ultrasound. During the examination, the calculation of ultrasound indicators is not performed, a written conclusion in the form of a study protocol is not issued, the data obtained are reflected in the protocol of the initial examination, in the diary. The data of the ultrasound-assisted examination are entered after fixing the parameters of the palpatory examination, percussion and auscultation. The identified changes or their absence are made in any form at the discretion of the doctor who performed the manipulation.

The work of the CH Center from 01.11.2020 to 01.12.2022 was analyzed. The database included 2,400 patients hospitalized due to ADCHF. The hospital stage included 950 (39.5 %) patients who, in the first 24 hours

from the moment of hospitalization, underwent standard physical, laboratory and instrumental examination, including lung ultrasound, NT-proBNP, liver fibroelastometry, VEXUS protocol study, bioimpedance analysis of body composition, of which 496 (20.5 %) people passed the same studies at discharge. 238 people (9.9 %) were not included in the hospital stage due to immobilization (n=84), patient refusal (n=106), or positive polymerase chain reaction for COVID-19 (n=48), 1212 (50.5 %) patients agreed only to outpatient follow-up in the form of telephone contacts with an assessment of clinical events. 340 (14 %) patients, after a comprehensive assessment of the congestion at admission, further agreed only to outpatient follow-up in the form of telephone contacts. Thus, 1,552 (64.5 %) patients refused additional studies and visits to the CH center, but agreed to outpatient follow-up in the form of telephone contacts. In 370 (15.4 %) patients, contact was lost after discharge. 240 (10 %) patients actively visit the HF center with a comprehensive assessment of congestion and correction of therapy at each visit (Fig. 2).

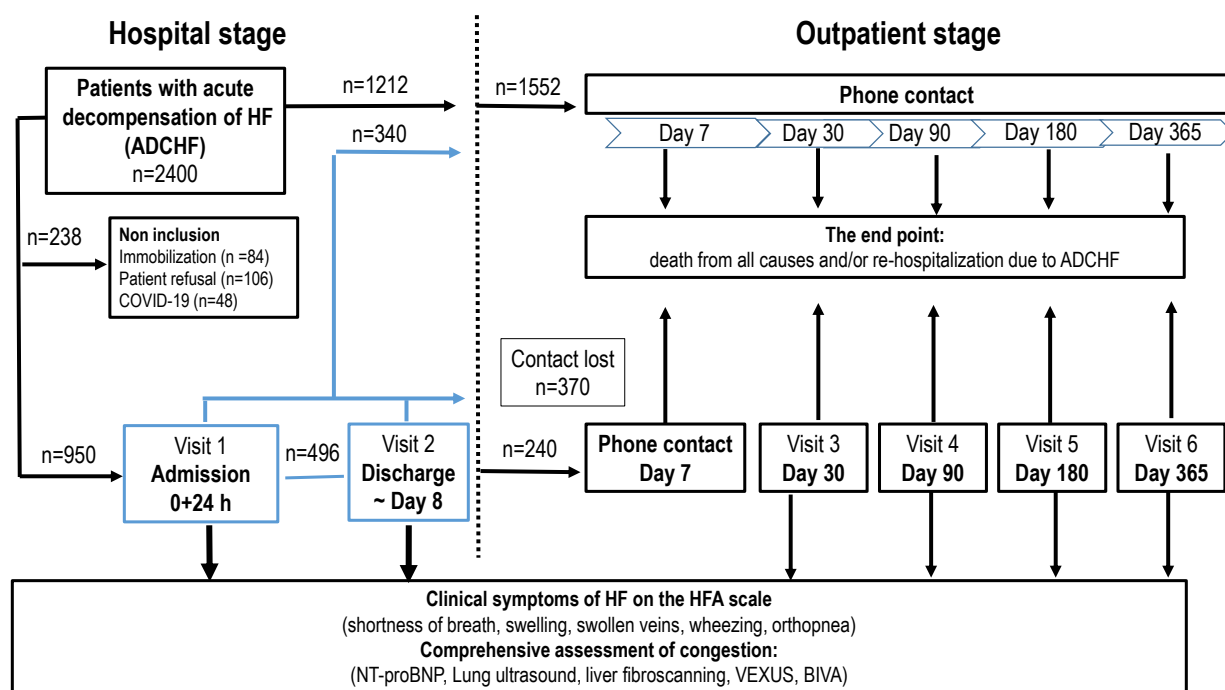


Fig. 2. Design of the work of the CH Center in the period from 01.11.2020 to 01.12.2022

The leading triggers of ADCHF in the studied patient population were an episode of atrial fibrillation/flutter (37 %), low adherence to treatment (25 %) and uncontrolled hypertension (17 %), exacerbation of concomitant diseases (11 %), infection (4 %). In 6 % of patients, the leading trigger could not be identified (Fig. 3).

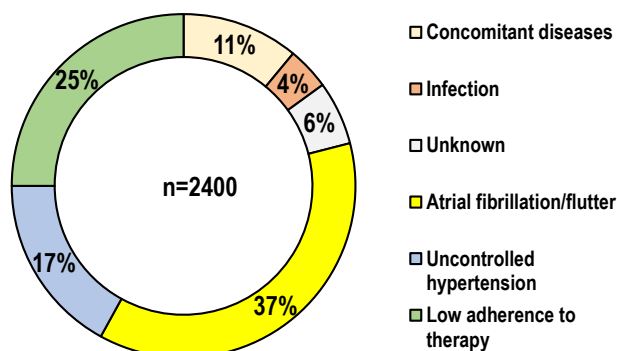


Fig. 3. Triggers of acute decompensation of heart failure.

In the structure of patients hospitalized with ADCHF who were included in the hospital follow-up stage (n = 950), patients with preserved (HFpEF) 42.5 % (n = 404) and reduced ejection fraction (HFrEF) prevailed 36 % (n = 342), patients with a mildly reduced (HFmrEF) ejection fraction were found in 21.5 %. The clinical and demographic characteristics of the patients included in the hospital stage are presented in Table 1.

Patients with HFrEF was characterized by higher frequency of coronary heart disease and a history of myocardial infarction, as well as atrial fibrillation and smoking. A higher incidence of obesity, arterial hypertension (AH) and type 2 diabetes mellitus (DM) was observed in the group of patients with HFpEF.

Clinical and demographic characteristics of patients included in the hospital stage (n=950)

Table 1.

Parameter	Total group (n = 950)	HFrEF (n = 342)	HFmrEF (n = 204)	HFpEF (n = 404)
Gender (male/female), n (%)	526 (55,3 %)/ 424 (44,7 %)	237 (69,2 %) /105 (30,8 %)	110 (53,9 %)/ 94 (46,1 %)	179 (44,3 %) /225 (55,7 %)
Age, years (M ± SD)	70,72 ± 12,85	66,7 ± 13,3	71,8 ± 12,0	73,62 ± 11,95
BMI, kg/m ² , (M ± SD)	32,2 ± 7,3	31,1 ± 6,9	32,5 ± 6,8	32,9 ± 7,7
Obesity, n (%)	547 (57,5 %)	181 (52,9 %)	120 (58,8 %)	246 (60,8 %)
Smoking, n (%)	226 (23,7 %)	104 (30,4 %)	40 (19,6 %)	82 (20,2 %)
Arterial hypertension, n (%)	864 (90,9 %)	301 (88,0 %)	193 (94,6 %)	370 (91,5 %)
History of stroke, n (%)	136 (14,3 %)	43 (12,5 %)	28 (13,7 %)	65 (16,0 %)
Coronary heart disease, n (%)	495 (52,1 %)	207 (60,5 %)	105 (51,4 %)	183 (45,2 %)
History of myocardial infarction, n (%)	356 (37,4 %)	170 (49,7 %)	80 (39,2 %)	106 (26,2 %)
Coronary artery bypass grafting, n (%)	48 (5,0 %)	20 (5,8 %)	16 (7,8 %)	12 (2,9 %)
Percutaneous intervention, n (%)	161 (16,9 %)	70 (20,4 %)	39 (19,1 %)	52 (12,8 %)
Implantable devices, n (%)	64 (6,7 %)	21 (6,1 %)	13 (6,3 %)	30 (7,4 %)
Atrial fibrillation/flutter, n (%)	610 (64,2 %)	214 (62,5 %)	155 (75,9 %)	241 (59,6 %)
• Paroxysmal form	268 (28,2 %)	97 (28,3 %)	68 (33,3 %)	103 (25,4 %)
• Permanent form	342 (36,0 %)	117 (34,2 %)	87 (42,6 %)	138 (34,2 %)
Diabetes mellitus 2 type, n (%)	313 (32,9 %)	97 (28,3 %)	71 (34,8 %)	145 (35,8 %)
Chronic kidney disease, n (%)	173 (18,2 %)	62 (18,1 %)	35 (17,1 %)	76 (18,8 %)
Anemia, n (%)	201 (21,1 %)	62 (18,1 %)	42 (20,5 %)	97 (24,0 %)
COPD/bronchial asthma, n (%)	173 (18,2 %)	62 (18,1 %)	36 (17,6 %)	76 (18,8 %)

Note: BMI – body mass index; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction.

In addition to the hospital stage, where CHF therapy is initiated, the stage of further outpatient follow-up is important, where one of the main tasks is to achieve the target doses of the drug treatment and control the subsequent condition of the patient. This is a relatively little-studied area. Patients with HF, even if the symptoms are well controlled and stable, need to be monitored to ensure further optimization of therapy, to identify asymptomatic progression of HF or concomitant diseases, as well as to discuss new advances in treatment.

The outpatient stage provides for visits to the clinic, structured telephone support, rehabilitation programs (Fig. 2). Assessment of long-term clinical events is carried out by structured telephone interview 7 days, 1, 3, 6, 12, months after discharge and then once a year. The primary events are composite points of total mortality and repeated hospitalizations.

The results of the observation of patients with HF participating in the outpatient stage of observation were analyzed. Total mortality was 12.6 % (n = 226) during 2 years of follow-up. 214 patients died in the group of telephone contacts and 12 in the group of visits to the center from the total 1792 patients of the outpatient stage.

In a meta-analysis involving 53 randomized trials published in 2017, the authors concluded that both HF clinics and nurses' home visits to patients reduce mortality from all causes, while home visits were the most effective [39]. In another meta-analysis, which included 20 studies involving 5,624 patients, it was shown that active intervention aimed at increasing self-control in patients with HF improves the results of therapy [40].

Conclusion

Thus, there are two stages in the treatment of patients with chronic HF. The first stage is hospital, where it is necessary to initiate therapy. Taking into account the important economic component of patients with chronic HF and the reduction of hospitalization time, the second important stage is outpatient. The stage of discharge of the patient is the most "subtle", when

the patient must continue the treatment started. It is important not to make omissions in the prescribed drug therapy, which can lead to a fatal outcome. To this end, it is necessary to introduce a "seamless" model of medical care for patients with chronic HF, when the patient comes under the supervision of a multidisciplinary team that carries out timely monitoring.

References

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9): e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Stough WG, Yancy CW, Young JB, Fonarow GC; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA*. 2006;296(18):2217—2226. doi: 10.1001/jama.296.18.2217.
3. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292(3):344—50. doi: 10.1001/jama.292.3.344.
4. Arutyunov AG. ACE Inhibitors in CHF: Necessity despite the Change of Goals. *Trydnyia patient*. 2014;12(5):31—35. [In Russian].
5. Villevalde SV, Kobalava ZhD, Solovyeva AE, Moiseev VS. The concurrence of kidney and liver dysfunctions in decompensated heart failure. *Terapevticheskiy archive*. 2016;88 (6):40—44. doi: 10.17116/terarkh201688640-44. [In Russian].
6. Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Fomin IV, Badin YuV, Polyakov DS, Danielyan MO, Artemeva EG, Malenkova VYu, Poroshina EA, Tarlovskaya EI, Smirnova EA, Yakushin SS, Sherbinina EV. The true prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost*. 2011;12(2):63—8 [In Russian].
7. Arisheva O, Garmash I, Sarlykov B. The prevalence and prognostic significance of liver disease in chronic heart failure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(1):70—74 (In Russian). doi 10.32756/ 0869-5490-2021-1-70-74.
8. Borisova MV. Acute Decompensation of Heart Failure: frequency and risk factors of repeated hospitalization. *Zhurnal meditsina I obrazovanie v Sibiri*. 2013;2. [In Russian]. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=979 Access date 14.03.2023.

9. Zarudsky AV, Perutskaya EA. Preventing decompensation of chronic heart failure. *Meditsinskaya sestra*. 2016;4:20—22. [In Russian].
10. Lund L, Claggett B, Liu J, Lam C, Jhund P, Rosano G, Swedberg K, Yusuf S, Granger C, Pfeffer M, McMurray J, Solomon S. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1230—1239.
11. Fomin I, Belenkov Yu, Mareev V, Ageev F, Badin Yu, Galyavich A, Danielyan M, Kamalov G, Kolbin A, Kechedgieva C, Makarova V, Makarova N, Malnekova V, Saifutdinov P, Tarlovskaya E, Khokhlov P, Sherbinina E, Yakushin C. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (part 2) — EHPOHA-HSN. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost* 2006;7(37):112—5. [In Russian].
12. Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Minami Y, Yumino D, Asai K, Murai K, Muanakata R, Aokage T, Sakata Y, Mizuno K, Takano T on behalf of the ATTEND Investigators. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND registry). *Circulation journal*. 2013;77(4):944—951.
13. Kositsyna I, Tereshchenko S, Uskach T, Golubev A, Nasonova C, Zhirov I. New opportunities in acute decompensated heart failure treatment. *Kardiologicheskij vestnik*. 2014;9(2):68—74. [In Russian].
14. Savina NM, Senichkina AA. Acute decompensation of cardiac insufficiency. Modern state-of-art. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskij vestnik*. 2017;2:107—121. (In Russian).
15. Tereschenko SN, Zhirov IV, Nasonova SN, Nikolaeva OA, Ledyakhova MV. Acute Decompensated Heart Failure: What We Know in 2016. *Lechebnoye delo*. 2016;2:4—13. [In Russian].
16. Batyushin MM, Vachugova AA, Gilyarevskiy SR, Dzherieva IS, Zakaryeva NA, Zykov MV, Ivanenko VV, Isaeva US, Kanorskiy SG, Kiseleva MA, Kurbanova IM, Lopatin YM, Nedogoda SV, Saneeva GA, Slavickaya ES, Khadartceva EL. Findings from the EMPEROR-Reduced study are a tool to improve care for patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. Resolution of the Regional Scientific Meeting of Experts of the Southern Federal District. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2 (2):104—110. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-104-110>. [In Russian].
17. Kosiborod M, Lichtman J, Heidenreich P, Normand S, Wang Y, Brass L, Kromholz H. National trends in outcomes among elderly patients with heart failure. *The American journal of medicine*. 2006;119(7):616.e1—616.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.019.
18. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, Cook NR, Felker GM, Francis GS, Hauptman PJ, Havranek EP, Krumholz HM, Mancini D, Riegel B, Spertus JA. Decision making in advanced heart failure: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2012;125(15):1928—52. doi:10.1161/CIR.0b013e31824f2173.
19. Hollenberg S, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin V, Bozkurt B, Butler J, Davis L, Drazner M, Kirkpatrick J, Peterson P, Reed B, Roy C, Storrow A. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(15):1966—2011. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.001.
20. Ambrosy A, Pang P, Khan S, Kostan M, Fonarow G, Traver B, Maggioni A, Cook T, Swedberg K, Burnett J, Grinfeld L, Uldelson J, Zannad F, Gheorghide M.; EVEREST Trial Investigators. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2013;34(11):835—43. doi:10.1093/eurheartj/ehs444.
21. Kobalava ZD, Safarova AF, Soloveva AE, Cabello FE, Meray IA, Shavarova EK, Villevalde SV. Pulmonary Congestion Assessed by Lung Ultrasound in Decompensated Heart Failure. *Kardiologiya*. 2019;59(8):5—14. (In Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n534>.
22. Alvarez-Garcia J, Rivas-Lasarte M, Benedicto A, Martinez J, Lopez L, Perez S, Brossa V, Mesado N, Pirla M, Cinca J, Roig E, Green A. Subclinical Pulmonary Congestion: A Silent And Prevalent Killer At Heart Failure Discharge. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1093. doi:10.1016/s0735-1097(20)31720-4.
23. Rubio-Gracia J, Demissei B, ter Maaten J, Cleland J, O'Connor C, Metra M, Ponikowski P, Teerlink J, Cotter G, Davison B, Givertz M, Bloomfield D, Dittrich H, Damman K, Pérez-Calvo J, Voors A. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2018; 258:185—91. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067.
24. Pellicori P, Kaur K, Clark AL. Fluid management in patients with chronic heart failure. *Card Fail Rev*. 2015;1:90—5. doi: 10.15420/cfr.2015.1.2.90.
25. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides. *Heart Fail Clin*. 2018;14:13—25. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.002.
26. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, Tritto I, Zannad F, Girerd N. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *European journal of heart failure*. 2015;17(10):1172—1181.
27. Platz E, Lewis E, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz A, Hempel D, Wilson C, Frasure S, Jhund P, Cheng S, Solomon S. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *European Heart Journal*. 2016;37 (15):1244—1251. doi: 10.1093/eurheartj/ehv745.
28. Platz E, Campbell R, Claggett B, Lewis E, Groarke J, Docherty K, Lee M, Merz A, Silverman M, Swamy V, Lindner M, Rivero J, Solomon S, McMurray J. Lung ultrasound in acute heart failure: Prevalence of pulmonary congestion and short- and long-term outcomes. *JACC Heart Fail*. 2019;7(10):849—858. doi: 10.1016/j.jchf.2019.07.008.
29. Bandyopadhyay D, Ashish K, Dhaduk K, Banerjee U, Banerjee U, Mondal S, Herzog E. Role of liver stiffness in prediction of adverse outcomes in heart failure. *Journal of Cardiology*. 2019;73(2):185—186.
30. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, Denault A. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *The ultrasound journal*. 2020;12(16). <https://doi.org/10.1186/s13089-020-00163>.
31. Beaubien-Souligny W, Eljaiek R, Fortier A, Lamarche Y, Liszkowski M, Bouchard J, Denault A. The association between pulsatile portal flow and acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32 (4):1780—1787.


32. Tang W, Kitai T. Intrarenal Venous Flow: A Window into the Congestive Kidney Failure Phenotype of Heart Failure? *JACC Heart failure*. 2016;4 (8):683—686.
33. Massari F, Iacoviello M, Scicchitano P, Mastopasqua F, Guida P, Riccioni G, Speziale G, Caldarola P, Ciccone M, Somma S. Accuracy of bioimpedance vector analysis and brain natriuretic peptide in detection of peripheral edema in acute and chronic heart failure. *Heart Lung*. 2016;45 (4):319—26. doi: 10.1016/j.hrtlng.2016.03.008.
34. Somma S, Lalle I, Magrini L, Russo V, Navarin S, Castello L, Avanzi G, Stasio A, Maisel A. Additive diagnostic and prognostic value of Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) to brain natriuretic peptide 'grey-zone' in patients with acute heart failure in the emergency department. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2014;3 (2):167—175. doi: 10.1177/2048872614521756.
35. Piccoli A. Bioelectric impedance vector distribution in peritoneal dialysis patient with different hydration status. *Kidney International*. 2004;65(3):1050—1063.
36. Santarelli S, Russo V, Lalle I, Berardinis B, Vetrone F, Magrini L, Stasio E, Piccoli A, Codognotto M, Mion M, Castello L, Avanzi G, Somma S; GREAT network. Prognostic value of decreased peripheral congestion detected by bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in patients hospitalized for acute heart failure: BIVA prognostic value in acute heart failure. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2017;6 (4):339—347. doi: 10.1177/2048872616641281.
37. Argaiz ER, Koratala A, Reisinger N. Comprehensive Assessment of Fluid Status by Point-of-Care Ultrasonography. *KIDNEY360*. 2021;2:1326—1338, doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0006482020>.
38. Drapkina OM, Dzhioeva ON, Balakhonova TV, Safarova AF, Ershova AI, Zorya OT, Pisaryuk AS, Kobalava Zh D. Ultrasound-assisted examination in internal medicine practice. Guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3523. doi:10.15829/1728-8800-2023-3523.
39. Van Spall H, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim C, Kabali C, Coppens M, Haynes R, Connolly S. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19:1427—1443. doi: 10.1002/ejhf.765.
40. Jonkman N, Westland H, Groenwold R, Agren S, Anguita M, Blue L, Bruggink-Andrede la Porta P, DeWalt D, Hebert P, Heisler M, Jaarsma T, Kempen G, Leventhal M, Lok D, Martensson J, Muniz J, Otsu H, Peters-Klimm F, Rich M, Riegel B, Stromberg A, Tsuyuli R, Trappenburg J, Schuurmans M, Hoes A. What are effective program characteristics of self-management interventions in patients with heart failure? An individual patient. data meta-analysis. *J Card Fail*. 2016; 22:861—871. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.06.422.

Реализация «бесшовной» модели оказания специализированной медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью

Ж.Д. Кобалава^{1,2} , В.В. Толкачева²  , М.В. Вацик-Городецкая¹ ,
Ф.Э. Кабельо-Монтойа² , И.С. Назаров² , С.А. Галочкин^{1,2} 

¹ Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова, г. Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

 tolkacheva-vv@rudn.ru

Аннотация. Сердечная недостаточность (СН) является широко распространенным заболеванием и имеет тенденцию к увеличению. Несмотря на возможности современной терапии прогноз пациентов с СН остается неблагоприятным. Зарубежный опыт показывает, что создание специализированных клиник сердечной недостаточности улучшает качество оказания помощи больным с СН, снижает частоту повторных госпитализаций и смерти больных. В Российской Федерации появился опыт создания таких клиник, в частности в Нижнем Новгороде, Уфе, Санкт-Петербурге и ряде других городов. В статье описана организация работы Центра по СН на базе многопрофильного стационара в г. Москва с 01.11.2020 по 01.12.2022 гг. В базу данных было включено 2400 пациентов, госпитализированных в связи с острой декомпенсацией хронической СН (ОДХСН). Показано, что ведущими триггерами ОДХСН в исследуемой популяции пациентов являлись эпизод фибрилляции/трепетания предсердий (37 %), низкая приверженность к лечению (25 %) и неконтролируемая

артериальная гипертония (17 %), обострение сопутствующих заболеваний (11 %), инфекция (4 %). У 6 % пациентов ведущий триггер выделить не удалось. В госпитальный этап были включены 950 (39,5 %) пациентов, которым в первые 24 часа от момента госпитализации, проводили стандартное физическое, лабораторное и инструментальное обследование, включая УЗИ легких, NT — ргоBNP, фиброэластометрию печени, исследование по протоколу VEXUS, биоимпедансный анализ состава тела. Из 950 пациентов 496 (20,5 %) человек прошли те же исследования при выписке. В структуре пациентов, госпитализированных с ОДХСН, которые были включены в госпитальный этап наблюдения (n=950), преобладали пациенты с сохранной 42,5 % (n=404) и низкой фракцией выброса 36 % (n=342), пациенты с умеренно низкой фракцией выброса встречались в 21,5 %. 1552 (64,5 %) пациента отказались от дополнительных исследований и визитов в центр СН после выписки, однако дали согласие на амбулаторное наблюдение в виде телефонных контактов. У 370 (15,4 %) пациентов после выписки контакт был утерян. 240 (10 %) пациентов активно посещают центр СН с проведением комплексной оценки застоя и коррекции терапии на каждом визите. **Выводы.** При терапии пациентов с хронической СН выделяют два этапа. Первый этап — госпитальный, второй — амбулаторный. Важно не допускать пропусков в назначенной медикаментозной терапии, что может привести к летальному исходу. С этой целью необходимо внедрить «бесшовную» модель оказания медицинской помощи больным с хронической СН, когда пациент поступает под наблюдение многопрофильной бригады, осуществляющей своевременное наблюдение.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, клиника, специализированная помощь

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов: Кобалава Ж.Д. — концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста; Толкачева В.В. — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; Вацик — Городецкая М.В. — концепция и дизайн исследования, поиск литературы, написание и редактирование текста; Кабельо Монтойа Ф.Э. — поиск литературы, написание текста; Назаров И.С. — написание и редактирование текста; Галочкин С.А. — написание и редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 14.03.2023. Принята 17.04.2023.

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Вацик-Городецкая М.В., Кабельо-Монтойа Ф.Э., Назаров И.С., Галочкин С.А. Реализация «бесшовной» модели оказания специализированной медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. No 2. С.141—154. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-141-154

Библиографический список

1. Virani S., Alonso A., Benjamin E., Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Delling F.N., Djousse L., Elkind M.S.V., Ferguson J.F., Fornage M., Khan S.S., Kissela B.M., Knutson K.L., Kwan T.W., Lackland D.T., Lewis T.T., Lichtman J.H., Longenecker C.T., Loop M.S., Lutsey P.L., Martin S.S., Matsushita K., Moran A.E., Mussolino M.E., Perak A.M., Rosamond W.D., Roth G.A., Sampson U.K.A., Satou G.M., Schroeder E.B., Shah S.H., Shay C.M., Spartano N.L., Stokes A., Tirschwell D.L., VanWagner L.B., Tsao C.W. Heart Disease and Stroke Statistics — 2020

Update: A Report from the American Heart Association // *Circulation*. 2020. V. 141. № 9. P. e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.

2. Gheorghide M., Abraham W., Albert N., Greenberg B.H., O'Connor C.M., She L., Stough W.G., Yancy C.W., Young J.B., Fonarow G.C. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure // *JAMA*. 2006. V. 296. № 18. P. 2217—2226. doi: 10.1001/jama.296.18.2217.

3. Roger V., Weston S., Redfield M., Hellermann-Homan J.P., Killian J., Yawn B.P., Jacobsen S.J. Trends in heart failure incidence

and survival in a community-based population // JAMA. 2004. V. 292. № 3. P. 344—350. doi: 10.1001/jama.292.3.344.

4. Арутюнов А. Ингибиторы АПФ при ХСН: обоснованность терапии при смене ее целей // Трудный пациент. 2014. V. 5. № 12. P. 31—35.

5. Виллевальде С., Ж. Кобалава, Соловьева А., Моисеев В.С. Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности // Терапевтический архив. 2016. V. 88. № 6. P. 40—44. doi: 10.17116/terarkh201688640-44.

6. Беленков Ю, Мареев В, Агеев Ф, Фомин И, Бадин Ю, Поляков Д, Даниелян М, Артемьева Е, Маленкова В, Порошина Е, Тарловская Е, Смирнова Е, Якушин С, Щербинина Е. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации. Журнал Сердечная недостаточность // 2011. V. 2. № 12. P. 63—68.

7. Аришева О, Гармаш И, Сарлыков Б. Распространенность и прогностическое значение поражения печени при хронической сердечной недостаточности // Клиническая фармакология и терапия. 2021. V. 1. № 30. P. 70—74.

8. Борисова М. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: частота и факторы риска повторных госпитализаций // Журнал медицина и образование в Сибири. 2013. № 2. [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=979. Дата доступа: 14.03.2023.

9. Зарудский А., Перуцкая Е. Предупреждение декомпенсации хронической сердечной недостаточности // Медицинская сестра. 2016. № 4. P. 20—22.

10. Lund L., Claggett B., Liu J, Lam C, Jhund P, Rosano G, Swedberg K, Yusuf S, Granger C, Pfeffer M, McMurray J, Solomon S. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum // Eur J Heart Fail. 2018. V. 8. № 20. P. 1230—1239.

11. Фомин И., Беленков Ю., Мареев В., Агеев Ф., Бадин Ю., Галевич А., Даниелян М., Камалов Г., Колбин А., Кечеджиева С., Макарова В., Макарова Н., Малнекова В., Сайфутдинов Р., Тарловская Е., Хохлов Р., Щербинина Е., Якушин С. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА—ХСН // Журнал Сердечная Недостаточность. 2006. V. 37. № 3. P. 112—115.

12. Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Minami Y, Yumino D, Asai K, Murai K, Muanakata R, Aokage T, Sakata Y, Mizuno K, Takano T on behalf of the ATTEND Investigators. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND registry) // Circulation journal. 2013. V. 4. № 77. P. 944—951.

13. Косицына И., Терещенко С., Ускач Т., Голубев А., Насонова С., Жиров И. Новые возможности в лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности // Кардиологический вестник. 2014. V. 2. № 9. P. 68—74.

14. Савина Н., Сеничкина А. Острая декомпенсация сердечной недостаточности. Современное состояние проблемы // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017. № 2. P. 107—121.

15. Терещенко С., Жиров И., Насонова С., Николаева О., Ледахова М. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: состояние проблемы на 2016 год // Лечебное дело. 2016. № 2. P. 4—13.

16. Батюшин М., Вачугова А., Гиляревский С., Джериева И., Закарьяева Н., Зыков М., Иваненко В., Исаева У., Канорский С.,

Киселева М., Курбанова И., Лопатин Ю., Недогода С., Санеева Г., Славицкая Е., Хадарцева Е. Результаты исследования EMPEROR — Reduced — инструмент улучшения оказания помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Резолюция регионального научного совещания экспертов Южного Федерального округа // Южно — Российский журнал терапевтической практики. 2021. V. 2. № 2. P. 104—110.

17. Kosiborod M., Lichtman J., Heidenreich P., Normand S., Wang Y., Brass L., Kromholz H. National trends in outcomes among elderly patients with heart failure // The American journal of medicine. 2006. V. 7. № 119. P. 616.e1—616.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.019.

18. Allen L.A., Stevenson L.W., Grady K.L., Goldstein N.E., Matlock D.D., Arnold R.M., Cook N.R., Felker G.M., Francis G.S., Hauptman P.J., Havranek E.P., Krumholz H.M., Mancini D., Riegel B., Spertus J.A. Decision making in advanced heart failure: A scientific statement from the American heart association // Circulation. 2012. V. 15. № 125. P. 1928—52. doi:10.1161/CIR.0b013e31824f2173.

19. Hollenberg S., Warner Stevenson L., Ahmad T., Amin V., Bozkurt B., Butler J., Davis L., Drazner M., Kirkpatrick J., Peterson P., Reed B., Roy C., Storrow A. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee // J Am Coll Cardiol. 2019. V. 15. № 74. P. 1966—2011. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.001.

20. Ambrosy A., Pang P., Khan S., Kostan M., Fonarow G., Traver B., Maggioni A., Cook T., Swedberg K., Burnett J., Grinfeld L., Udelson J., Zannad F., Gheorghiu M.; EVEREST Trial Investigators. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial // Eur Heart J. 2013. V. 11. № 34. P. 835—43. doi:10.1093/eurheartj/ehs444.

21. Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Соловьева А.Е., Кабель Ф.Е., Мерай И.А., Шаварова Е.К., Виллевальде С.В. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности // Кардиология. 2019. V. 8. № 59. P. 5—14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n534>.

22. Alvarez-Garcia J., Rivas-Lasarte M., Benedicto A., Martinez J., Lopez L., Perez S., Brossa V., Mesado N., Pirla M., Cinca J., Roig E., Green A. Subclinical Pulmonary Congestion: A Silent And Prevalent Killer At Heart Failure Discharge // J Am Coll Cardiol. 2020. V. 11. № 75. P. 1093. doi:10.1016/s0735—1097(20)31720—4.

23. Rubio-Gracia J., Demissei B.G., ter Maaten J.M., Cleland J., O'Connor C., Metra M., Ponikowski P., Teerlink J., Cotter G., Davison B., Givertz M., Bloomfield D., Dittrich H., Damman K., Pérez-Calvo J., Voors A. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure // Int J Cardiol. 2018. № 258. P. 185—91. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067.

24. Pellicori P., Kaur K., Clark A.L. Fluid management in patients with chronic heart failure // Card Fail Rev. 2015. V.1. P. 90—5. doi: 10.15420/cfr.2015.1.2.90.

25. Maisel A.S., Duran J.M., Wettersten N. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides // Heart Fail Clin. 2018. V. 14. P. 13—25. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.002.

26. Coiro S., Rossignol P., Ambrosio G., Carluccio E., Alunni G., Murrone A., Tritto I., Zannad F., Girerd N. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging

- in heart failure // *European journal of heart failure*. 2015. V. 10. № 17. P. 1172—1181.
27. Platz E., Lewis E., Uno H., Peck J., Pivetta E., Merz A., Hempel D., Wilson C., Frasure S., Jhund P., Cheng S., Solomon S. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients // *European Heart Journal*. 2016. V. 15. № 37. P. 1244—1251. doi: 10.1093/eurheartj/ehv745.
28. Platz E., Campbell R., Claggett B., Lewis E., Groarke J., Docherty K., Lee M., Merz A., Silverman M., Swamy V., Lindner M., Rivero J., Solomon S., McMurray J. Lung ultrasound in acute heart failure: Prevalence of pulmonary congestion and short- and long-term outcomes // *JACC Heart Fail*. 2019. V. 10. № 7. P. 849—858. doi: 10.1016/j.jchf.2019.07.008.
29. Bandyopadhyay D., Ashish K., Dhaduk K., Banerjee U., Banerjee U, Banerjee U, Mondal S, Herzog E. Role of liver stiffness in prediction of adverse outcomes in heart failure // *Journal of Cardiology*. 2019. V. 2. № 73. P. 185—186.
30. Beaubien-Souligny W., Rola P., Haycock K., Bouchard J., Lamarche Y., Spiegel R., Denault A. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system // *The ultrasound journal*. 2020. V. 16. № 12. <https://doi.org/10.1186/s13089-020-00163>.
31. Beaubien-Souligny W., Eljaiek R., Fortier A., Lamarche Y., Liszkowski M., Bouchard J., Denault A. The association between pulsatile portal flow and acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective cohort study // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018. V. 4. № 32. P. 1780—1787.
32. Tang W., Kitai T. Intrarenal Venous Flow: A Window into the Congestive Kidney Failure Phenotype of Heart Failure? // *JACC Heart failure*. 2016. V. 8. № 4. P. 683—686.
33. Massari F., Iacoviello M., Scicchitano P., Mastopasqua F., Guida P., Riccioni G., Speziale G., Caldarola P., Ciccone M., Somma S. Accuracy of bioimpedance vector analysis and brain natriuretic peptide in detection of peripheral edema in acute and chronic heart failure // *Heart Lung*. 2016. V. 4. № 45. P. 319—26. doi: 10.1016/j.hrtlng.2016.03.008.
34. Somma S., Lalle I, Magrini L., Russo V., Navarin S., Castello L., Avanzi G., Stasio A., Maisel A. Additive diagnostic and prognostic value of Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) to brain natriuretic peptide ‘grey-zone’ in patients with acute heart failure in the emergency department // *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2014. V. 2. № 3. P. 167—175. doi: 10.1177/2048872614521756.
35. Piccoli A. Bioelectric impedance vector distribution in peritoneal dialysis patient with different hydration status // *Kidney International*. 2004. V. 3. № 65. P. 1050—1063
36. Santarelli S., Russo V., Lalle I., Berardinis B., Vetrone F., Magrini L., Stasio E., Piccoli A., Codognotto M., Mion M., Castello L., Avanzi G., Somma S; GREAT network. Prognostic value of decreased peripheral congestion detected by bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in patients hospitalized for acute heart failure: BIVA prognostic value in acute heart failure // *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2017. V. 4. № 6. P. 339—347. doi: 10.1177/2048872616641281.
37. Argaiz E.R., Koratala A., Reisinger N. Comprehensive Assessment of Fluid Status by Point-of-Care Ultrasonography // *KIDNEY360*. 2021. V. 2. P. 1326—1338. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0006482020>.
38. Драпкина О.М., Джиоева О.Н., Балахонова Т.В., Сафарова А.Ф., Ершова А.И., Зоря О.Т., Писарюк А.С., Кобалава Ж.Д. Ультразвук-ассистированный осмотр в практике врача-терапевта. Методические рекомендации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023. V. 1. № 22. P. 3523. doi:10.15829/1728-8800-2023-3523.
39. Van Spall H., Rahman T., Mytton O., Ramasundarahettige C., Ibrahim C., Kabali C., Coppens M., Haynes R., Connolly S. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis // *Eur J Heart Fail*. 2017. V. 19. P. 1427—1443.
40. Jonkman N., Westland H., Groenwold R., Agren S., Anguita M., Blue L., Bruggink-Andrede la Porta P., DeWalt D., Hebert P., Heisler M., Jaarsma T., Kempen G., Leventhal M., Lok D., Martensson J., Muniz J., Otsu H., Peters-Klimm F., Rich M., Riegel B., Stromberg A., Tsuyuli R., Trappenburg J., Schuurmans M., Hoes A. What are effective program characteristics of self-management interventions in patients with heart failure? An individual patient data meta-analysis // *J Card Fail*. 2016. V. 22. P. 861—871. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.06.422.

Corresponding author: Tolkacheva Veronica Vladimirovna — MD, PhD, associate professor of the Department of internal medicine with a course of cardiology and functional diagnostics named after academician V.S. Moiseev, Institute of Medicine, RUDN University, 117198, Miklukho-maklaya st., 6, Moscow, Russian Federation. E-mail: tolkacheva-vv@rudn.ru

Kobalava Zh.D. ORCID 0000-0002-5873-1768

Tolkacheva V.V. ORCID 0000-0001-6847-8797

Vatsik-Gorodetskaya M.V. ORCID 0000-0002-6874-8213

Cabello-Montoya F.E. ORCID 0000-0002-2334-6675

Nazarov I.S. ORCID 0000-0002-0950-7487

Galochkin S.A. ORCID 0000-0001-7370-8606

Ответственный за переписку: Толкачева Вероника Владимировна — доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, медицинский институт РУДН, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: tolkacheva-vv@rudn.ru

Кобалава Ж.Д. SPIN 9828–5409, ORCID 0000–0002–5873–1768

Толкачева В.В. SPIN 2282—2127, ORCID 0000–0001–6847–8797

Вацик-Городецкая М.В. SPIN 5531–0698, ORCID 0000–0002–6874–8213







Кабельо-Монтойа Ф.Э. ORCID 0000–0002–2334–6675

Назаров И.С. ORCID 0000–0002–0950–7487

Галочкин С.А. SPIN 9396–6834, ORCID 0000–0001–7370–8606

DOI 10.22363/2313–0245–2023–27–2–155–166
EDN ZBIHBGREVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ


Arterial hypertension in young adults

Elena I. Bazdyreva¹ , Elena K. Shavarova^{1,2}  , Nadezhda E. Ezhova¹ ,
Ekaterina I. Kirpichnikova³ , Zhanna D. Kobalava^{1,2} 

¹ City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russian Federation

²RUDN University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

 alisheva@rambler.ru

Abstract. Arterial hypertension (AH) is associated with the development of pathological changes in target organs, which leads to an increase in morbidity and mortality. The aim of the review was to discuss the peculiarity of AH in young people, in particular risk factors for developing AH, associations between the risk of cardiovascular events and elevated blood pressure in young adults, blood pressure phenotypes in young people, the role of traditional cardiovascular diseases risk factors in young people with AH, features of target organ damages in young people with AH and optimal blood pressure for target organ protection. Threshold values of blood pressure, from which the cycle of pathological changes starts, have not been finally determined, however, it is likely that they are significantly lower than the blood pressure values that are currently used to diagnose AH in Europe and Russia. Reclassification of AH using more strict criteria in the United States resulted in an increase in the prevalence of AH from 29 % to 43 %, and affected mainly young people. Obesity, increased daily sodium excretion, increased consumption of meat products, dyslipidemia, hyperinsulinemia, hyperuricemia, high levels of depression and low social status are among the potential risk factors for developing AH at a young age, while a low-salt diet, eating a large amount of plant foods, high in carotenoids and folate, and a high level of physical activity may have a preventive effect on the development of AH. The results of recent studies indicate a high prevalence of AH, including masked, in young people, which often remains underestimated in real clinical practice. The strategy for the treatment of AH in young patients has not been determined, which is associated with an insufficient evidence base. Studies are needed to identify additional arguments for initiating or withholding antihypertensive therapy in this population, including the study of early signs of hypertension-associated target organ damage. *Conclusion.* The results of recent studies indicate a high prevalence of hypertension, including masked, in young people, which often remains underestimated in real clinical practice. Further research is required to identify additional arguments for initiating or withholding antihypertensive therapy in this population, including the study of early signs of hypertension-associated target organ damage.

Key words: arterial hypertension, target organ damage, young people

© Bazhdyreva E.I., Shavarova E.K., Kirpichnikova E.I., Ezhova N.E., Kobalava Zh.D., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Funding. The authors received no financial support for the research and publication of this article.

Author contributions. All authors made a significant contribution to the development of the concept and writing the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 16.03.2023. Accepted 17.04.2023.

For citation: Bazhdyreva EI, Shavarova EK, Kirpichnikova EI, Ezhova NE, Kobalava Zh D. Arterial hypertension in young adults. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(2):155—166. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-155-166

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) and their complications lead to 18 million deaths per year, which is about a third of the total number of deaths in the world [1]. The most important modifiable risk factor for cardiovascular events (CVE) is arterial hypertension (AH). To date, there are two concepts for determining the threshold values for its diagnosis: the traditional threshold of 140/90 mm Hg, adopted by the European Society of Cardiology (ESC) and the Russian Society of Cardiology [2, 3], as well as the threshold of 130/80 mm Hg, proposed in 2017 by the American College of Cardiology and the American Heart Association (ACC/AHA) [4]. Reducing the threshold for diagnosing hypertension by 10 mm Hg based on the results of large studies and meta-analyses, the most significant of which was the SPRINT study, which found that BP \geq 130/80 mm Hg associated with a higher risk of severe cardiovascular complications [5, 6]. Since the introduction of the new ACC/ANA criteria, the prevalence of hypertension has increased from 32 % to 46 % in the United States, from 25 % to 50 % in China, from 36 % to 58 % in Japan, from 29 % to 43 % in India, and from 30 % to 49 % in South Korea [7].

The reclassification, first of all, affected young people: the frequency of AH diagnosis in men increased three times, and in women it doubled [7]. The effect of elevated blood pressure at a young age on a subsequent increase in the risk of developing CVD and its complications at an older age is of great interest both from a scientific and practical point of view. The issue of management of such patients remains open today. Since obesity, high salt intake, smoking and lack of physical activity are possible causes of hypertension in young people, lifestyle modification is recommended in most cases. The need for prescribing drug therapy is not obvious, and studies on this issue have mixed results.

Risk factors for developing arterial hypertension at a young age

Among the factors contributing to the increase in blood pressure in people in the first half of life, various determinants are considered, the main of which are listed in the table.

Table.

Possible risk factors for the onset of hypertension at a young age

Risk factors	Relationship between risk factor and prognosis	References
Large size of the skin fold of the subscapular region	Higher risk of increased BP $\geq 165/90$ mm Hg or start of anti-HTN therapy at 8-year follow-up (age 20–49 years)	8
Large waist circumference	Higher risk of increased BP $\geq 157 \geq 138/85$ mm Hg or starting of anti-HTN therapy at 10-year follow-up	9
BMI	\uparrow BMI in hypertension at a young age (BP $\geq 140/90$ mm Hg before 40 years) compared to persons with normotension	10
Increase in daily sodium excretion	\uparrow SBP in men and women aged 20–59	11
Low salt diet	\downarrow SBP at day 30 of follow-up (age ≤ 45 years)	12
More consumption of meat products	Higher risk of increased BP $\geq 135/85$ mm Hg or starting of anti-HTN therapy at 15 years of follow-up	13
Greater consumption of plant foods	Lower risk of BP increase $\geq 135/85$ mm Hg or starting of anti-HTN therapy at 15 years of follow-up	13
More frequent alcohol drinking	Not accompanied by an increase in the frequency of hypertension	14
Higher content of carotenoids in food	Lower rate of BP increase $\geq 140/90$ mm Hg or start of anti-HTN therapy at 20-year follow-up	15
Higher folate content in food	Lower rate of BP increase $\geq 140/90$ mm Hg or start of anti-HTN therapy at 20-year follow-up	16
High concentration of triglycerides	Higher risk of increased BP $\geq 140/90$ mm Hg under the age of 40	10
Higher fasting insulin values	Higher risk of increased BP $\geq 140/90$ mm Hg or start of anti-HTN therapy at 20-year follow-up	17
Higher uric acid values	Higher risk of increased BP $\geq 140/90$ mm Hg or start of anti-HTN therapy at 20-year follow-up	18
Higher C-reactive protein values	Higher risk of increased BP $\geq 140/90$ mm H or start of anti-HTN therapy at 8-year follow-up, but the risk is offset by adjusting for BMI	19
Higher level of physical activity	Lower the frequency of increasing BP $\geq 140/90$ mm Hg or start of anti-HTN therapy at 15 years of follow-up	20
Higher level of physical activity	Higher risk of increased BP $\geq 160/95$ mm Hg or start of anti-HTN therapy at 5-year follow-up, predominantly in blacks	21
Low socioeconomic status	Higher risk of increased BP $\geq 140/90$ mm Hg or start of anti-HTN therapy at 10-year follow-up	22

Notes: BP – blood pressure, AGT – antihypertensive therapy, BMI – body mass index, SBP – systolic BP. The studies included normotensive persons aged 18–30 years, men and women.

Associations between the risk of cardiovascular events and elevated blood pressure in young adults

Since AH is more typical for older people, most of the randomized clinical trials studying the prediction of the role of one or another risk factor for CVD are conducted with the participation of patients over 55 years of age. Cardiovascular complications usually develop after age 50 in men, after age 60 in women, and are rare among young people; therefore, assessing the predictive value of risk factors identified at a young

age requires a follow-up period of several decades and a large sample size [23]. It is known that an increase in blood pressure in adolescence is associated with the development of stable AH in old age [1].

A large population-based study by Sauvaget et al. in India included more than 167,000 people aged 35–90 years. According to the authors, in those examined at the age of 34–44 years, the risk of death from CVD increased at a fairly high level of systolic blood pressure (SBP): 140–159 mm Hg, which corresponds to 1 degree of AH according to the ESC classification [24].

However, the results of other studies determine the threshold blood pressure much lower. According to a population-based study by Son et al., which evaluated the data of preventive examinations of 2 million Koreans aged 20–39 years with a follow-up period of 10 years, they obtained the following distribution of BP categories according to the ACC / AHA classification: normal BP — 39.9 %, elevated 10.8 %, stage 1 AH — 37.7 %, stage 2 AH — 11.6 % [25]. Greater BP was found in older male patients who consumed more alcohol, smoked, had a larger BMI, and had higher fasting glucose and total cholesterol levels. It was found that persons with ACC/AHA stage 1 and 2 AH have a greater risk of subsequent development of CVD compared with persons with normal pressure, and the risk of CVD in men was 25 %, and in women by 27 % in the presence of AH compared with persons with normotension [25]. Similar data were obtained in the Harvard Alumni Health Study on a cohort of 18,881 male students who had their blood pressure measured at clinical examination, and subsequently, three decades after graduation from the university, analyzed outcomes against a medical database. It turned out that the increase in blood pressure to the level of 130–140/80–90 mm Hg in youth is associated with an increased risk of death from CVD in adulthood by 21 %, up to 140–159/90–99 mm Hg — by 46 %, $\geq 160/\geq 100$ — by 89 % ($p < 0.001$) [26].

Meta-analysis by Luo et al. pooled 17 observational cohort studies (4.5 million young adults aged 18–45 years, mean follow-up 14.7 years). It was found that even with normal blood pressure (120–130/70–80 mm Hg), the relative risk of cardiovascular events is increased by 19 % compared with people with optimal blood pressure, with high normal blood pressure — by 35 %, with stage 1 hypertension — 2 times, and with AH stage 2–3 times. According to the authors, both systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) independently influence cardiovascular outcomes and should be assessed in parallel when determining risks in young patients. Increased SBP > 120 –129 mm Hg as well as DBP > 80 mm Hg were associated with a progressive increase in the risk of cardiovascular disease, coronary artery disease, and stroke. The risk of death from any cause

began to increase from SBP > 150 –160 mmHg and with DBP > 80 –90 mm Hg. [1].

The predictive value of SBP and DBP was assessed in a study by Vishram et al. on a cohort of 85,772 people aged 19–72 years, it showed that with age there is a gradual shift in the degree of influence of SBP and DBP on mortality from stroke and other causes except CHD [12]. At 19–26 years old, DBP has the greatest influence, at 27–62 years old — both DBP and SBP, and at the age of 63–78 years old — mainly SBP. At the same time, in women, the relationship between BP and stroke mortality was not significant until middle age, which is probably due to the protective effect of estrogen before menopause [27].

The CARDIA study was conducted to determine risk factors at a young age that influence the subsequent development of CVD. It combines 4880 participants of white and black races under the age of 50 years, the follow-up period was 28 years. Researchers have shown that pre-hypertensive SBP levels in blacks at a young age are most strongly associated with the future development of CVD. Such an indicator for whites was an increased level of DBP, and in middle age, an indicator closely associated with CVD is SBP [28].

In turn, Bundy et al. assessed changes in office BP and 24-hour BP monitoring (ABPM) throughout life in a cohort of 5115 white and black patients aged 18–30 years [14]. The highest blood pressure values were noted in patients with diabetes mellitus (DM), blacks and with a body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m². An earlier increase in SBP in black patients may reflect accelerated vascular aging associated with genetic characteristics, psycho-emotional stress, and environmental factors. Also, the central pressure in the aorta (CAP) was less than the brachial pressure up to 40 mm Hg. BP amplification from the ascending aorta to the brachial artery is less in young blacks than in whites due to earlier reflection of the peripheral pulse wave [29]. In individuals with a BMI ≥ 25 kg/m², mean daily SBP values were higher by 6.3 mm Hg compared with individuals with normal body weight. In the presence of diabetes mellitus (DM), mean nighttime DBP values exceeded this indicator in persons without carbohydrate metabolism disorders by 17.3 mm Hg.

In the same cohort of patients, Yano et al. showed that the increase in blood pressure above 130/80 mm Hg in subjects under 40 years of age was associated with a significantly higher risk of CV events in the future compared to individuals with normal BP, while the main predictor of CVD was the level of DBP at a young age, which is consistent with the results of the earlier Framingham study [30].

Blood pressure phenotypes in young people

Masked AH and white-coat hypertension are associated with target organ damage (TOD), especially LV hypertrophy, as well as with the subsequent development of persistent hypertension [16]. White-coat hypertension is manifested by the registration of hypertension when measured by a doctor and ambulatory normotension. The clinical significance of white-coat hypertension is unclear, but a recent meta-analysis has shown that untreated white-coat hypertension is associated with an increased risk of cardiovascular disease, all-cause mortality, and cardiovascular mortality [31]. Masked hypertension is diagnosed in patients with normal office BP and AH based on ambulatory BP measurements. This type of hypertension occurs in 5–11 % of young people and is more typical for people who belong to the category of high normal BP when measured at clinic visits. It is noted that this condition can turn into sustained hypertension, induce target organ damage and increase the left ventricular myocardial mass index (LVMI), intima-media complex thickness (IMC) and pulse wave velocity (PWV), as well as increase the risk of death. An analysis was made of the probability of developing stable AH in patients with masked hypertension diagnosed in childhood. It was shown that the risk is significantly higher in male patients, which indicates sexual dimorphism in the prevalence of this pathology and is combined with data on a lower prevalence of hypertension in women in the general population [32, 33].

Isolated systolic arterial hypertension (ISAH) (SBP \geq 140–159 mm Hg and DBP $<$ 90 mm Hg) occurs according to various sources in 2–8 % of the general

population and from 14 to 40 % in the population of patients with AH and may be accompanied by normal central aortic pressure due to pronounced peripheral amplification. The hemodynamic pattern of ISAH includes greater stroke volume, aortic stiffness, and normal total peripheral vascular resistance (TPVR), while isolated diastolic and systolic-diastolic AH are characterized by increased TPVR. This condition is considered as an early stage of AH, and hemodynamic changes as preceding the formation of high vascular resistance. This previously considered benign condition has been shown to be associated with an increased risk of death from cardiovascular causes. The study by Yano et al. (39,441 people aged 18–49 years, follow-up period — 31 years) showed that young men with ISAH had the same risk of CVD as patients with high normal BP, and women had a higher risk, and that this condition was closely associated with smoking, as well as large body mass index (BMI), heart rate, total plasma cholesterol. Such patients should be advised to modify their lifestyle, but the need for drug therapy is not yet clear. Long-term follow-up is required for this group of patients, as many of them will subsequently develop sustained hypertension [34]. Sustained hypertension is manifested by an increase in both office and outpatient blood pressure. This condition is irreversible and remains the most important risk factor for cardiovascular events. Thus, ISAH may be an early form of AH that adversely affects the prognosis, while the mechanisms of early BP increase require further study [32].

The role of traditional CVD risk factors in young people with hypertension

Cholesterol levels are a known modifiable risk factor for CVD, but few studies have focused on the effect of raising cholesterol levels at a young age on subsequent CVD risk. Yiyi et al., conducted a meta-analysis that assessed the impact of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) on CVD risk in 36,000 young adults. It was found that LDL-C \geq 100 mg/dl was associated with a 64 % increased relative risk of future CVD. It has also been found that high LDL-C values

are associated with subclinical coronary atherosclerosis in middle age [35].

Features of target organ damages in young people with hypertension

The main target organ damages associated with AH include left ventricular hypertrophy (LVH), microalbuminuria, arterial stiffness and increased PWV, as well as a decrease in the ankle-brachial index and an increase in intima-media thickness and pulse pressure (PP) [3]. Afterload on the left ventricle is determined by the state of the vascular system, namely, the pressure in the ascending aorta — central aortic pressure. Other components are vascular resistance, arterial elasticity, reflected wave pressure. PP is affected by stroke volume and aortic stiffness, and mean BP is affected by cardiac output (CO) and systemic vascular resistance. With an increase in arterial stiffness, the speed of wave propagation increases, which leads to an increase in PP in the aorta. Aortic pressure is less than peripheral. The difference in pressure in the aorta and at the periphery is associated with the phenomenon of amplification: the result of an early merger of the reflected wave with the systolic component of the direct wave due to the proximity of the reflection points. This phenomenon does not allow estimation of the true pressure in the aorta through the measurement of peripheral BP [36]. These changes increase afterload in the left ventricle, resulting in myocardial hypertrophy, increased oxygen consumption, decreased systolic volume and CO, impaired diastolic function, and heart failure (HF). LVH is independently associated with a high risk of heart failure (HF). The closest relationship was noted between arterial stiffness, diastolic dysfunction and diastolic HF. The latter develops due to the direct impact of a pathologically high load on cardiomyocytes, which occurs during their contraction and relaxation, and is also indirectly associated with LVH. A decrease in the diastolic recoil of the aortic wall and a shift of the reflected wave from diastole to late systole lead to a decrease in DBP and, as a result, to a decrease in coronary artery perfusion [37]. An increase in SBP

and PP leads to remodeling of the arterial bed and is associated with damage to target organs [38].

In a study by Yu et al. (included 2502 people aged 18 to 40 years) it has been shown that an increase in peripheral vascular resistance is associated with an increase in SBP, as well as with structural changes in resistant vessels. This reflects an early maladaptive mechanism for increasing SBP in young people. Elevated SBP may, in turn, reflect the inability of resistant vessels to adapt to a certain level of PP, such patients are more likely to develop sustained hypertension in the future. In the same study, it was found that greater SBP and systemic vascular resistance were in patients with greater body weight and BMI, regardless of the level of PP. This may suggest that the increase in body weight is associated with a decrease in the ability of resistant vessels to adapt to a higher stroke volume, also observed in such patients [39].

Previously, in the same cohort of patients, it was confirmed that increased CO is the main hemodynamic mechanism associated with increased SBP in patients with normal body weight, which was associated with an increase in the activity of the sympathetic nervous system. In obese patients, an increase in systemic vascular resistance is associated with an increase in SBP and changes in vascular stiffness. The highest systemic vascular resistance was found in women with low PP, regardless of SBP [40].

In experimental studies, the role of cytokines in the pathogenesis of increased peripheral vascular resistance and the development of AH in young people, in particular, interleukin-6, has been demonstrated. Stimulation of smooth muscle cells with angiotensin II results in the release of interleukin-6, which increases smooth muscle cell proliferation. The level of this marker is increased in the group of patients with elevated blood pressure compared with the control group. To date, data are insufficient to confirm this relationship and further studies are required [41].

Early diagnosis of target organ damage is of particular importance in young patients with initial degrees of BP elevation and low/moderate CV risk. The clinical assessment of the arterial vessels is based on the study of PWV as a marker of damage to the

medial layer of the arteries and an increase in their stiffness, and intima-media thickness as a parameter associated with atherosclerosis and reflecting changes in the intimal layer of the arteries. In a study by Cecelja et al. included 1400 participants aged 20–24 who had PWV and intima-media thickness measured. According to the results of the study, it was found that PWV is interconnected with mean BP, intima-media thickness, total cholesterol, glucose, insulin resistance index and BMI, however, an independent association was found only with mean BP. The only parameter negatively correlated with intima-media thickness was high-density lipoprotein cholesterol. These data support an independent etiology of atherosclerosis and arterial stiffness in young adults [42].

Optimal blood pressure for target organ protection

Although elevated BP has been shown to be associated with risks of target organ damage and cardiovascular events, the clear evidence for the rationale for medical treatment of early stages of AH, especially in young patients, are not presented. In a cohort of 8418 treated hypertensive patients without CVD, with a mean age of 51 years, Kwon et al. showed that the optimal level for target organ protection is BP < 120/70 mm Hg. At the same time, for an older age, a decrease in SBP < 120 and DBP < 70 mm Hg may, on the contrary, increase the risk of CVD and death [2].

In the SPRINT study, more than 9,000 patients with SBP \geq 130 mm Hg, with a mean age of 50 years, compared intensive pressure reduction < 120 versus standard protocol reduction to < 140 mm Hg. They showed that an intensive decrease in blood pressure (on average, up to 121 mm Hg) was associated with a 25 % reduction in the risk of serious CV events and a 27 % reduction in overall mortality. In turn, when using standard protocols, the decrease in blood pressure averaged 136 mm Hg, and no such dependence was found. However, the incidence of serious side effects (syncope, hypotension, electrolyte abnormalities, acute kidney injury) was also higher in the intensive BP reduction group [6].

The benefit of lowering blood pressure in preventing CVD was also confirmed in a meta-analysis by Ettehad et al. The authors showed that the decrease in SBP for every 10 mm Hg significantly reduces

the risk of serious CV events and death. These data also extend to patients with baseline SBP < 130 mm Hg, in whom BP decreased to < 120 mm Hg [43]. However, such a strategy may have certain risks, in particular for high-risk comorbid patients, which was revealed in the ONTARGET and TRANSCEND study: SBP < 120 mm Hg and DBP < 70 mm Hg in this group of patients was associated with an increased risk of CVD, including myocardial infarction and stroke [44].

Contradictory results were also obtained in the work of Sheppard et al. A retrospective analysis of data from 38286 low-risk patients with ESC grade 1 AH (mean age 54 years) showed that drug therapy not only did not reduce the risk of CVD, but also had side effects such as hypotension, syncope, electrolyte imbalance, acute kidney injury [45]. Thus, drug therapy in this group of patients should be prescribed with great caution.

Optimal BP levels in a cohort of young hypertensive patients exposed to prolonged exposure to elevated BP require further study. There is no consensus on whether young adults with uncomplicated grade 1 AH should receive medical therapy. Conducting research is difficult, as unwanted effects of therapy may appear many years later. Many of the existing studies on this issue were observational rather than interventional, which does not provide accurate data on the need for antihypertensive therapy in different categories of blood pressure.

Long-term epidemiological studies have shown a direct relationship between blood pressure > 130/80 mm Hg at a young age and further risk of CVD and mortality [46]. A study by Liu et al. in a cohort of young and older CARDIA and MESA patients, respectively, found that the risk of CVD was higher in patients receiving antihypertensive therapy than in those whose BP levels were initially within the normal range [47]. According to Son et al., those surveyed who were prescribed drug therapy did not demonstrate a subsequent increase in CVD risk [25]. Liu et al. demonstrated that an increase in blood pressure at the age of 18–30 years was significantly associated with coronary calcification 15 years later [47]. Another study showed an association of elevated BP in adolescence with LV hypertrophy in middle age [30].

These data support early intervention to prevent BP elevation before target organ damage develops.

Thus, despite the lack of direct evidence, early initiation of therapy in younger patients may have a beneficial effect. To date, it has not been determined at what level of blood pressure should begin treatment at a young age. According to current guidelines, antihypertensive therapy, together with lifestyle changes, can be prescribed for ESC grade 1 AH in the absence of risk factors, target organ damage, and CVD, as it may prevent more severe hypertension and development of target organ damage in the future. The recommended target level of blood pressure in this case is 120–130/70–79 mm Hg. Young patients with grade 2 AH and above require lifestyle modification and appropriate drug therapy, as do patients with high-risk grade 1 AH [2, 3].

However, there is evidence of insufficient benefit of drug therapy in this category of patients. In particular, in the already mentioned study by Luo et al., to prevent one CV event, it was necessary to treat 2672 subjects with normal BP, 1450 subjects with high normal BP, 552 subjects with grade 1 AH and 236 — with grade 2 AH. This may indicate a relatively small benefit of drug treatment in these groups of patients. Since observational studies were included in the analysis, the interpretation of these results should be approached with caution [1].

When choosing a treatment strategy, it is important to take into account the mechanisms of early increase in BP, which are not the same in different groups of patients. Since antihypertensive drugs have various effects on hemodynamic parameters, in each case, the choice of the most appropriate therapy is required. In particular young blacks with high SBP may benefit from therapeutic strategies to reduce aortic stiffness to prevent premature CVD. These include lifestyle modifications, including dietary changes (eg, reducing salt intake), weight loss, and the use of inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. Conversely, in young white patients with high DBP, therapeutic strategies aimed at reducing peripheral vascular resistance (eg, exercise and calcium channel blockers) may be effective [48].

Mechanisms leading to an increase in SBP depend on body weight: increased CO is the main determinant of an increase in SBP with normal body weight, and with obesity, there is a predominant increase in systemic vascular resistance. These data are important for determining the approaches of treating high SBP with various BMI indicators [35, 48].

Conclusion

Hypertension is associated with the development of pathological changes in target organs, which leads to an increase in morbidity and mortality. Threshold values of blood pressure, from which the cycle of pathological changes starts, have not been finally determined, however, it is likely that they are significantly lower than the blood pressure values that are currently used to diagnose hypertension in Europe and Russia. The results of recent studies indicate a high prevalence of hypertension, including masked, in young people, which often remains underestimated in real clinical practice. DBP has a greater influence on the long-term prognosis in young people. The strategy for the treatment of hypertension in young patients has not been defined, further research is required to identify additional arguments for initiating or withholding antihypertensive therapy in this population, including the study of early signs of hypertension-associated target organ damage.

References/Библиографический список

1. Luo D, Cheng Y, Zhang H, Ba M, Chen P, Li H, Chen K, Sha W, Zhang C, Chen H. Association between high blood pressure and longterm cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;9(370): m3222. doi: 10.1136/bmj.m3222.
2. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, et al, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
3. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. [In Russian]. doi:10.15829/1560–4071–2020–3–3786. [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 3. С. 3786. doi: 10.15829/1560–4071–2020–3–3786.].

4. RD Brook, S Rajagopalan. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2018;2(3):238. doi: 10.1016/j.jash.2018.01.004.
5. Evans GW. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *Australian Journal of Pharmacy.* 2010;91(1085):91. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
6. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103–16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
7. Fisher NDL, Curfman G. Hypertension—A Public Health Challenge of Global Proportions. *JAMA.* 2018;320(17):1757–1759. doi: 10.1001/jama.2018.16760.
8. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med.* 1987;16(2):235–51. doi: 10.1016/0091-7435(87)90087-9.
9. Dyer AR, Liu K, Walsh M, Kiefe C, Jacobs DR Jr, Bild DE. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *J Hum Hypertens.* 1999;13(1):13–21. doi: 10.1038/sj.jhh.1000740.
10. Chen JW, Wu SY, Pan WH. Clinical characteristics of young-onset hypertension-implications for different genders. *Int J Cardiol.* 2004;96(1):65–71. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.07.010.
11. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2 Suppl):626S-642S. doi: 10.1093/ajcn/65.2.626S.
12. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, Conlin PR, Svetkey LP, Erlinger TP, Moore TJ, Karanja N; DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med.* 2001;135(12):1019–28. doi: 10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00005.
13. Steffen LM, Kroenke CH, Yu X, Pereira MA, Slattery ML, Van Horn L, Gross MD, Jacobs DR Jr. Associations of plant food, dairy product, and meat intakes with 15-y incidence of elevated blood pressure in young black and white adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(6):1169–77; quiz 1363–4. doi: 10.1093/ajcn/82.6.1169.
14. Halanych JH, Safford MM, Kertesz SG, Pletcher MJ, Kim YI, Person SD, Lewis CE, Kiefe CI. Alcohol consumption in young adults and incident hypertension: 20-year follow-up from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol.* 2010;171(5):532–9. doi: 10.1093/aje/kwp417.
15. Hozawa A, Jacobs DR Jr, Steffes MW, Gross MD, Steffen LM, Lee DH. Circulating carotenoid concentrations and incident hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *J Hypertens.* 2009;27(2):237–42. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832258c9.
16. Xun P, Liu K, Loria CM, Bujnowski D, Shikany JM, Schreiner PJ, Sidney S, He K. Folate intake and incidence of hypertension among American young adults: a 20-y follow-up study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(5):1023–30. doi: 10.3945/ajcn.111.027250.
17. Xun P, Liu K, Cao W, Sidney S, Williams OD, He K. Fasting insulin level is positively associated with incidence of hypertension among American young adults: a 20-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1532–7. doi: 10.2337/dc11-2443.
18. Gaffo AL, Jacobs DR Jr, Sijtsma F, Lewis CE, Mikuls TR, Saag KG. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1321–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201916.
19. Lakoski SG, Herrington DM, Siscovick DM, Hulley SB. C-reactive protein concentration and incident hypertension in young adults: the CARDIA study. *Arch Intern Med.* 2006;166(3):345–9. doi: 10.1001/archinte.166.3.345.
20. Parker ED, Schmitz KH, Jacobs DR, Dengel DR, Schreiner PJ. Physical activity in young adults and incident hypertension over 15 years of follow-up: The CARDIA study. *American Journal of Public Health.* 2007;97(4):703–9. doi: 10.2105/AJPH.2004.055889.
21. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med.* 2000;160(10):1495–500. doi: 10.1001/archinte.160.10.1495.
22. Matthews KA, Kiefe CI, Lewis CE, Liu K, Sidney S, Yunis C; Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDIA). Socioeconomic trajectories and incident hypertension in a biracial cohort of young adults. *Hypertension.* 2002;39(3):772–6. doi: 10.1161/hy0302.105682.
23. Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Garside DB, Stamler J, Greenland P. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med.* 2001;161(12):1501–8. doi: 10.1001/archinte.161.12.1501.
24. Sauvaget C, Ramadas K, Thomas G, Thara S, Sankaranarayanan R. Prognosis criteria of casual systolic and diastolic blood pressure values in a prospective study in India. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64(4):366–72. doi: 10.1136/jech.2008.086777.
25. Son JS, Choi S, Kim K, Kim SM, Choi D, Lee G, Jeong SM, Park SY, Kim YY, Yun JM, Park SM. Association of Blood Pressure Classification in Korean Young Adults According to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines With Subsequent Cardiovascular Disease Events. *JAMA.* 2018;320(17):1783–1792. doi: 10.1001/jama.2018.16501.
26. Gray L, Lee IM, Sesso HD, Batty GD. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(23):2396–403. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.045.
27. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, Broda G, Palmieri L, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kee F, Mancia G, Cesana G, Kuulasmaa K, Salomaa V, Sans S, Ferrieres J, Tamosiunas A, Söderberg S, McElduff P, Arveiler D, Pajak A, Olsen MH; MORGAM Project. Do other cardiovascular risk factors influence the impact of age on the association between blood pressure and mortality? The MORGAM Project. *J Hypertens.* 2014;32(5):1025–32; discussion 1033. doi: 10.1097/HJH.0000000000001133.

28. Vasan RS. High Blood Pressure in Young Adulthood and Risk of Premature Cardiovascular Disease: Calibrating Treatment Benefits to Potential Harm. *JAMA*. 2018;320(17):1760–1763. doi: 10.1001/jama.2018.16068.
29. Bundy JD, Jaeger BC, Huffman MD, Knox SS, Thomas SJ, Shimbo D, Booth JN, Lewis CE, Edwards LJ, Schwartz JE, Muntner P. Twenty-Five-Year Changes in Office and Ambulatory Blood Pressure: Results From the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Hypertens*. 2021;34(5):494–503. doi: 10.1093/ajh/hpaa189.
30. Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, Shimbo D, Viera AJ, Allen NB, Gidding SS, Bress AP, Greenland P, Muntner P, Lloyd-Jones DM. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life. *JAMA*. 2018;320(17):1774–1782. doi: 10.1001/jama.2018.13551.
31. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. Cardiovascular Events and Mortality in White Coat Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;170(12):853–862. doi: 10.7326/M19–0223.
32. Kollios K, Nika T, Kotsis V, Chrysaidou K, Antza C, Stabouli S. Arterial stiffness in children and adolescents with masked and sustained hypertension. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):85–93. doi: 10.1038/s41371–020–0318–4.
33. Lurbe E, Thijs L, Torro MI, Alvarez J, Staessen JA, Redon J. Sexual dimorphism in the transition from masked to sustained hypertension in healthy youths. *Hypertension*. 2013;62(2):410–4. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01549.
34. Yano Y, Stamler J, Garside DB, Daviglius ML, Franklin SS, Carnethon MR, Liu K, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Feb 3;65(4):327–335. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.060.
35. Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Allen NB, Zeki AI, Hazzouri A, Yaffe K, Balte PP, Alonso A, Newman AB, Ives DG, Rana JS, Lloyd-Jones D, Vasan RS, Bibbins-Domingo K, Gooding HC, de Ferranti SD, Oelsner EC, Moran AE. Associations of Blood Pressure and Cholesterol Levels During Young Adulthood With Later Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):330–341. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.529.
36. Kobalava ZD, Kotovskaya YuV, Bogomaz AV. New methods of assessment of subclinical changes in the cardiovascular system in arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):317–324. doi.org/10.20996/1819–6446–2016–12–3–317–324. [In Russian]. [Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Богомаз А.В. Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016. Т. 12(3). С. 317–324].
37. Teregulov YE, Teregulova AE. The rigidity of the arterial system as a risk factor for cardiovascular events: methods of assessment. *Practical medicine*. 2011;52:7–13. [In Russian]. [Терегулов Ю.Э., Терегулова А.Э. Жесткость артериальной системы, как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений: методы оценки // Практическая медицина. 2011. № . 52. С. 7–13].
38. Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE, Orlova YA, Sumin AN, Baranov AA, Boytsov SA, Galyavich AS, Kobalava ZD, Kozhevnikova OV, KonradiAO, Lopatin YuM, Mareev VYu, Novikova DS, Oganov RG, Rogoza AN, Rotar OP, Sergatskaya NV, Skibitsky VV. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. doi.org/10.15829/1728–8800–2016–2–4–19. [In Russian]. [Васюк, Ю.А., Иванова, С.В., Школьник, Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. Т. 15, № 2. С. 4–19. doi.org/10.15829/1728–8800–2016–2–4–19.]
39. Yu S, Middlemiss JE, Nardin C, Hickson SS, Miles KL, Yasmin, Maki-Petaja KM, McDonnell BJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB, McEnery CM. Enigma Study Investigators †. Role of Vascular Adaptation in Determining Systolic Blood Pressure in Young Adults. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7): e014375. doi: 10.1161/JAHA.119.014375.
40. Middlemiss JE, Miles KL, McDonnell BJ, Yasmin, Maki-Petaja KM, Cockcroft JR, Wilkinson IB, McEnery CM. Enigma study investigators. Mechanisms underlying elevated SBP differ with adiposity in young adults: the Enigma study. *J Hypertens*. 2016;34(2):290–7. doi: 10.1097/HJH.0000000000000798.
41. Gökaslan S, Özer Gökaslan Ç, Demirel E, Çelik S. Role of aortic stiffness and inflammation in the etiology of young-onset hypertension. *Turk J Med Sci*. 2019;49(6):1748–1753. doi: 10.3906/sag-1908–137.
42. Cecelja M, Sriswan R, Kulkarni B, Kinra S, Nitsch D. Association of pulse wave velocity and intima-media thickness with cardiovascular risk factors in young adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(2):174–184. doi: 10.1111/jch.13812.
43. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967. doi: 10.1016/S0140–6736(15)01225–8.
44. Böhm M, Schumacher H, Teo KK. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10085):2226–2237. doi: 10.1016/s0140–6736(17)30754–7.
45. Sheppard JP, Stevens S, Stevens R, Martin U, Mant J, Hobbs FDR, McManus RJ. Benefits and Harms of Antihypertensive Treatment in Low-Risk Patients With Mild Hypertension. *JAMA Intern Med*. 2018;178(12):1626–1634. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4684.
46. Sundström J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ*. 2011;342: d643. doi: 10.1136/bmj.d643.
47. Loria CM, Liu K, Lewis CE, Hulley SB, Sidney S, Schreiner PJ, Williams OD, Bild DE, Detrano R. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(20):2013–20. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.009.
48. Yano Y, Reis JP, Tedla YG, Goff DC Jr, Jacobs DR Jr, Sidney S, Ning H, Liu K, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Racial Differences in Associations of Blood Pressure Components in Young Adulthood With Incident Cardiovascular Disease by Middle Age: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4):381–389. doi: 10.1001/jamacardio.2016.5678.


Особенности артериальной гипертензии у лиц молодого возраста

Е.И. Баздырева¹ , Е.К. Шаварова^{1, 2}  , Н.Е. Ежова¹ ,
Е.И. Кирпичникова³ , Ж.Д. Кобалава^{1, 2} 

¹Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова, г. Москва, Российская Федерация

²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
г. Москва, Российская Федерация

 alisheva@rambler.ru

Аннотация. Артериальная гипертензия (АГ) связана с развитием патологических изменений в органах-мишенях, что приводит к увеличению заболеваемости и смертности. Цель обзора — обсудить особенности течения АГ у лиц молодого возраста, в частности факторы риска развития АГ, ассоциации риска сердечно-сосудистых заболеваний с повышением артериального давления, фенотипы артериального давления, роль традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста при АГ, особенности поражения органов-мишеней и оптимальное артериальное давление (АД) для защиты органов-мишеней. Пороговые значения АД, с которых начинается цикл патологических изменений, окончательно не определены, однако, вероятно, они значительно ниже тех значений АД, которые в настоящее время используются для диагностики АГ в Европе и России. Реклассификация АГ с использованием более строгих критериев в США привела к увеличению распространенности АГ с 29 % до 43 % и затрагивала преимущественно лиц молодого возраста. Ожирение, повышенная суточная экскреция натрия, повышенное потребление мясных продуктов, дислипидемия, гиперинсулинемия, гиперурикемия, высокий уровень депрессии и низкий социальный статус относятся к потенциальным факторам риска развития АГ в молодом возрасте, тогда как малосолевая диета, употребление в пищу большого количества растительной пищи с высоким содержанием каротиноидов и фолиевой кислоты, а также высокий уровень физической активности могут оказывать профилактическое действие на развитие АГ. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о высокой распространенности АГ, в том числе маскированной, у лиц молодого возраста, которая в реальной клинической практике зачастую остается недооцененной. Стратегия лечения АГ у пациентов молодого возраста не определена, что связано с недостаточной доказательной базой. Необходимы исследования для выявления дополнительных аргументов в пользу начала или прекращения антигипертензивной терапии в этой популяции, включая изучение ранних признаков поражения органов-мишеней, связанных с гипертензией. Выводы. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о высокой распространенности артериальной гипертензии, в том числе маскированной, у лиц молодого возраста, которая в реальной клинической практике зачастую остается недооцененной. Требуются дальнейшие исследования для выявления дополнительных аргументов в пользу начала или отмены антигипертензивной терапии в этой популяции, в том числе изучение ранних признаков ассоциированного с АГ поражения органов-мишеней.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, поражение органов-мишеней, молодые

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 14.03.2023. Принята 17.04.2023.

Для цитирования: *Bazhdyreva E.I., Shavarova E.K., Kirpichnikova E.I., Ezhova N.E., Kobalava Z.D.* Arterial hypertension in young adults // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. No 2. С. 155—166. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-155-166

Corresponding author: Elena Shavarova — MD, PhD, associate professor of the Department of internal medicine with a course of cardiology and functional diagnostics named after academician V.S. Moiseev, Institute of Medicine, RUDN University, 117198, Miklukho-maklaya st., 6, Moscow, Russian Federation. E-mail: alisheva@rambler.ru.

Bazhdyreva E.I. ORCID 0000-0002-5937-3042

Shavarova E.K. ORCID 0000-0002-9503-9236

Kirpichnikova E.I. ORCID 0000-0002-5669-9899

Ezhova N.E. ORCID 0000-0003-4382-1397

Kobalava Z.D. ORCID 0000-0002-5873-1768

Ответственный за переписку: Шаварова Елена Курбаналиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии функциональной диагностики ими академика В.С. Моисеева, медицинский институт РУДН, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д-6. E-mail: alisheva@rambler.ru.

Баздырева Е.И. ORCID 0000-0002-5937-3042

Шаварова Е.К. SPIN-код 9219-2116; ORCID 0000-0002-9503-9236


Кирпичникова Е.И. ORCID 0000-0002-5669-9899

Ежова Н.Е. ORCID 0000-0003-4382-1397

Кобалава Ж.Д. SPIN-код 9828-5409; ORCID 0000-0002-5873-1768

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-2-167-181
EDN WDVZLBОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Aortic-brachial stiffness mismatch as potential marker of subclinical arterial damage in patients with rheumatoid arthritis

Elena A. Troitskaya  , Sergei V. Velmakin , Lubov A. Goreva , Zhanna D. Kobalava RUDN University, Moscow, Russian Federation
 troitskaya-ea@rudn.ru

Abstract. Aortic-brachial stiffness mismatch is a potential new marker of a subclinical vascular damage that has never been studied in patients with rheumatic diseases. *The aim of the study* was to assess the frequency of arterial stiffness mismatch in rheumatoid arthritis (RA) and to evaluate its clinical associations. *Materials and Methods.* The study group included 85 patients with RA (males 22.4 %, aged 59.7 ± 14.3 years, hypertension in 65 %, mean disease activity score (DAS-28 (C-reactive protein) 3.7 ± 1.1), and the control group included 40 subjects matched by gender, age and risk factors. The study methods included measurements of clinical and ambulatory brachial and aortic blood pressure (BP) (BPLab-Vasotens), arterial stiffness parameters (applanation tonometry, SphygmoCorAtCor), cardio-ankle vascular index (VaSera) and cardio-vascular risk assessments using the SCORE, American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 2013 pooled cohort equations and QRisk2 scoring systems. The arterial stiffness gradient was calculated as a ratio between carotid-femoral (cf) and carotid-radial (cr) pulse wave velocity, and its elevation of ≥ 1 was considered as arterial stiffness mismatch. A p-value of < 0.05 was considered significant. *Results and Discussion.* The mean stiffness gradient in RA patients without and with hypertension was 1.1 ± 0.1 and 1.4 ± 0.4 , respectively ($p < 0.001$); in controls, 0.99 ± 0.2 and 1.3 ± 0.3 , respectively ($p < 0.001$). The frequency of stiffness mismatch in the RA group was significantly higher compared to the controls in the whole study population (88.2 % vs 65 % ($p = 0.002$)) and in both normotensive and hypertensive subgroups (76.7 % vs 43.8 % ($p = 0.03$), and 94.5 % vs 79.2 % ($p = 0.04$), respectively). The same trend was observed in the subgroups with normal carotid-femoral pulse wave velocity: arterial stiffness mismatch was present in 82.1 % of RA patients vs. 51.9 % control subjects ($p = 0.004$). The stiffness gradient was associated with age ($r = 0.63$), hypertension duration ($r = 0.56$), cardio-vascular risk by the ACC/AHA 2013 ($r = 0.69$) and Qrisk2 ($r = 0.7$) scoring systems, nocturnal aortic systolic BP ($r = 0.53$), cardio-ankle vascular index ($r = 0.60$) and diurnal index of brachial systolic BP ($r = -0.4$). Significant differences in stiffness gradient values were observed in the subgroups based on elevation of aortic systolic BP and pulse wave velocity above individual reference values, aortic pulse pressure > 50 mmHg, cardio-ankle vascular index > 9 , presence of high cardio-vascular risk, masked and nocturnal hypertension, and non-dipping. *Conclusion.* Patients with RA are characterized by higher frequency of arterial stiffness mismatch compared to controls, irrespective of the history of hypertension or the values of carotid-femoral pulse wave velocity. Arterial stiffness mismatch is associated with unfavorable 24-h BP profile, higher frequency of nocturnal hypertension and cardio-vascular risk.

Key words: rheumatoid arthritis, arterial stiffness, arterial stiffness gradient, aortic-brachial stiffness mismatch

© Troitskaya E.A., Velmakin S.V., Goreva L.A., Kobalava Zh.D., 2023

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Troitskaya E., Velmakin S. — data collection, Velmakin S. — statistical data processing, Troitskaya E., Goreva L. — literature review, analysis and interpretation of the results; Kobalava Z.D. — research concept, study protocol. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. The study was approved by the Ethics committee of the RUDN University.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. Voluntary written consent was obtained from the patients for the investigation and publication of relevant medical information according to WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013.

Received 16.03.2023. Accepted 17.04.2023.

For citation: Troitskaya EA, Velmakin SV, Goreva LA, Kobalava Zh D. Aortic-brachial stiffness mismatch as potential marker of subclinical arterial damage in patients with rheumatoid arthritis. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(2):167—181. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-167-181

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of death in patients with rheumatoid arthritis (RA). Studies show a 10-year earlier onset of CVD in RA patients. The risk of cardiovascular (CV) disease in patients with arthritis is 60 percent higher than in general population [1]. RA, which is an active chronic inflammatory condition, is considered as a model of early vascular aging, same as arterial hypertension (HTN), diabetes mellitus (DM), and chronic kidney disease (CKD) [2, 3]. Therefore, markers of arterial wall changes may play an equally important role in this disease. Much attention has been recently paid to the search for new markers of arteriosclerosis, independent of blood pressure (BP) levels and suitable for detecting changes at earlier stages of disease. One of the promising markers is the arterial stiffness (AS) gradient between the aorta and brachial artery.

Since it is the stiffness of the arterial system that determines the pulse wave propagation velocity (PWV) in the carotid-femoral segment is a reliable parameter of the aortic stiffness. PWV can be also measured in other segments — carotid-radial, femoral-plantar, shoulder-ankle — but the measurements should be interpreted differently. Peripheral muscular arteries are originally

stiffer than elastic arteries, and their stiffness almost does not change with age [4–7]. While the contribution of aortic stiffness to CV risk is indisputable, there are limited data regarding peripheral stiffness. Studies in the general population [8–10], elderly [11], and patients with terminal CKD [12] give contradictory results [13].

Regardless of the prognostic significance of peripheral arterial stiffness, the increasing stiffness of the aortic arteries with the advancing age leads to cfPWV becoming equal to or even exceeding peripheral PWV. Some researchers suggest that the aortic-brachial PWV ratio (the so-called the AS gradient) [14] may potentially be an important outcome marker since the reversal of physiological stiffness gradient is associated with a number of adverse effects due to increased transmission of pulsatile forces to the peripheral vascular bed and target organs, as well as more pronounced pulse fluctuations of the microcirculatory bed [15]. There have been suggestions that this parameter may be a more accurate mortality predictor than increase in cfPWV, but the available studies of the effect of AS gradient on the outcomes in patients on hemodialysis [16, 17], peritoneal dialysis [18], in the Framingham study cohort [15], and in a small group

of patients with HTN and type 2 DM without a history of atherosclerotic CVD [19–21] report contradicting results. Thus, the significance of this parameter for CV risk assessment is ambiguous, and the expediency of its measurement is not obvious. The indicator has not been studied before in patients with rheumatic diseases. Yet, as chronic inflammation leads to early changes in the vascular wall, AS mismatch may be a promising marker of the risk of CV events and a predictor of their outcomes.

The aim of the study was to evaluate the prevalence of AS mismatch in the carotid-femoral and carotid-radial segments in patients with RA and to establish its clinical associations.

Materials and methods

We present a cross-sectional study in 85 patients with verified RA (ACR/EULAR, 2010) [22] and 40 control subjects. Written consent was obtained from all participants for the investigation and publication of relevant medical information according to WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013. The study was approved by the ethics committee of the Peoples' Friendship University of Russia. The RA group included patients aged 18 years and older, without known complications (patients with uncomplicated HTN with risk factors could be included), who received disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The control group consisted of 40 subjects selected to match the patient group in a ratio of approximately 1:2 in terms of age, gender, smoking history, presence or absence of HTN, obesity, and type 2 DM. All subjects provided informed consent to participate in the study. The study did not include subjects with other autoimmune diseases, active infection, grade 3 HTN, atrial fibrillation, history of atherosclerotic CVD, chronic heart failure NYHA II to IV, CKD-EPI with $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

The assessment protocol included clinical history, standard physical examination, laboratory assessments, RA activity assessment by the modified Disease Activity Score in 28 joints with C-reactive protein (DAS28-CRP)

in accordance with the guidelines of the Association of Rheumatologists of Russia (ARR) [23].

Clinical measurement of BP in the brachial artery (peripheral BP) was performed using a validated oscillometric device with an individually selected cuff for each patient; aortic BP was measured by applanation tonometry (Sphygmocor, AtCor, Australia). Aortic BP data were interpreted using reference values for healthy population [24]. Parallel 24-hour peripheral and aortic BP monitoring was carried out according to a standard technique using BPLab Vasotens (OOO "Petr Telegin"). BP phenotypes were determined based on clinical BP measurements and results of 24-hour monitoring [25, 26].

Assessment of the arterial bed was based on direct (cfPWV) and indirect (aortic pulse pressure (PP), AS gradient, cardio-ankle vascular index (CAVI)) markers of AS. PWV, aortic PP, AS gradient were assessed by applanation tonometry. Increased AS was defined as $cfPWV > 10 \text{ m/s}$ [25, 26] and aortic $PP \geq 50 \text{ mmHg}$ [27, 28]. In addition, reference values obtained for healthy population and depending on age and systolic BP (SBP) were used as the cfPWV reference values [29]. The AS gradient was assessed by measuring PWV in the carotid-radial segment (crPWV) and calculating the cfPWV to crPWV ratio. The AS gradient of ≥ 1 was defined as AS mismatch. CAVI was measured by volumetric sphygmography using a VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi, Japan). CAVI values ≥ 9.0 were considered elevated.

For the estimation of CV risk we used the following scales: SCORE [30], the Pooled Cohort 10-year atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk equations (hereinafter referred to as "ACC/AHA risk") [31] and QRisk2 [32]. Modified versions of the first two scoring systems were also used, multiplying the obtained values by 1.5 [33].

Statistical analyses of data were performed using the Statistica Version 8 software package. Parametric variables were summarized as a mean with a standard deviation ($M \pm SD$). Non-parametric variables were summarized and analyzed using medians and interquartile ranges (IQR). The data distribution normality was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Comparative analyses of quantitative variables

between the two groups were performed using the Student's t-test or Mann-Whitney test, for normally distributed or abnormally distributed variables, respectively. Categorical variables were compared using the χ^2 -test and Fisher's exact test. Inter-variable relationships were studied using Spearman's correlation analysis and multivariate regression analysis. Differences in mean values and correlations were considered significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

General characteristics of study subjects

The clinical and demographic characteristics of study subjects are presented in Table 1. Conventional CV risk factors (sex, age, dyslipidemia, HTN, obesity, DM) were absent in as little as 10 (11.8 %) subjects; 18 (21.2 %) subjects had 1, 12 (14.1 %) had 2, 28 (32.9 %) had 3, 11 (12.9 %) had 4, 5 (5.9 %) had 5, and 1 (1.2 %) subject had 6 risk factors. A decrease in GFR < 60 ml/min/1.73 m² was found in 13 (15.3 %) RA patients.

Table 1.

Clinical and demographic characteristics of study subjects

Parameter	RA (n = 85)	Control (n = 40)	p
Males, n (%)	19 (22.4)	9 (22.5)	0.99
Age, yrs	59.7 ± 14.3	58.9 ± 15.5	0.27
BMI, kg/m ²	26.4 ± 5.6	26.9 ± 4	0.81
Abdominal obesity, n (%)	37 (43.5)	20 (50)	0.50
Smoking, n (%)	10 (11.8)	9 (22.5)	0.24
Dyslipidemia, n (%)	48 (56.5)	26 (65)	0.09
Type 2 DM, n (%)	5 (5.9)	3 (7.5)	0.73
HTN, n (%)	55 (64.7)	24 (60)	0.61
HTN duration, yrs*	6.6 (0;10)	5 (4;7.5)	0.10
Creatinine, µmol/L	80.8 ± 18.8	79.2 ± 17.3	0.80
GFR _{CKDEPI} , mL/min/1.73 m ²	77.3 ± 19.8	78.9 ± 20.1	0.87
TC, µmol/L	5.2 ± 1.2	6.0 ± 1.2	0.01
LDL cholesterol, µmol/L	3.2 ± 1.0	3.4 ± 0.9	0.08
TG, µmol/L	1.6 ± 0.8	1.6 ± 0.9	0.14
HDL cholesterol, µmol/L	1.4 ± 0.4	1.6 ± 0.3	0.12
Plasma glucose, µmol/L	5.2 ± 0.9	5.2 ± 0.6	0.84

Note: Data are expressed as M ± SD with the exception of *data presented as median (IQR). **Abbreviations:** BMI = body mass index; DM = diabetes mellitus; GFR = glomerular filtration rate; HDL = high density lipoproteins; HTN = hypertension; LDL = low density lipoproteins; RA = rheumatoid arthritis; TC = total cholesterol; TG = triglycerides.

Clinical characteristics of RA course

Seropositive were 64.7 % of the patients, median disease duration was 7 yrs (IQR 3;16 yrs), median erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 35 mm/h (IQR 22;55 mm/h), high-sensitivity (hs) CRP was 10 mg/dl (2.2;22 mg/dl), rheumatoid factor (RF) 51.3 IU/ml

(12.2;165 IU/ml), mean DAS28 (CRP) 3.7 ± 1.1 . Systemic RA manifestations were not found. The swollen joint count (SJC) ranged 0 (n = 22) to 12 (n = 1); the tender joint count (TJC) was 0 (n = 11) to 16 (n = 1). The visual analogue scale patient global assessments (PGA-VAS) ranged from 10 to 90 mm (mean = 31 mm).

Remission was observed in 12.1 % of patients; the RA activity was mild in 18.2 %, moderate in 59.1 %, and severe in 12.1 % of patients. An RA duration of less than 1 year was observed in 10 (11.8 %) patients, with their disease activity being significantly higher (DAS28: 5.2 ± 1.6 vs. 3.4 ± 0.9 , $p = 0.005$). Based on the radiographic staging the patients were distributed as follows: stage I in 25 (29.4 %); stage II in 29 (34.1 %), stage III in 25 (29.4 %), and stage IV in 6 (7.1 %). Functional incompetence of the 1st, 2nd and 3rd classes was found in 31 (36.5 %), 45 (52.9 %) and 9 (10.6 %) patients, respectively. All patients received DMARDs: 96.7 %, 2.8 %, and 0.5 % of the patients received methotrexate (average dose 12.5 mg), leflunomide, or sulfasalazine, respectively. Nonsteroidal anti-inflammatory

drugs (NSAIDs) were taken by 27 (31.8 %) patients; glucocorticoids (GC) by 22 (25.9 %) (maximum dose was equivalent to 10 mg of prednisone). A history of biologics was found in 12 (14.1 %) patients; more than 2 years had passed since the last dose in all patients.

Blood pressure in the study population

Data on clinical and 24-h BP are presented in Table 2. HTN was found in 64.7 % of patients, all received antihypertensive therapy (AHT). In the RA group, 85 % of patients received monotherapy and 15 % of patients received dual therapy (a renin-angiotensin system (RAS) inhibitor combined with a diuretic (82 %) or a calcium channel blocker (18 %)).

Table 2.

Clinical BP and 24-h BP data in study groups, depending on the presence of HTN

Parameter	RA		Control	
	No HTN (n = 30)	HTN (n = 55)	No HTN (n = 16)	HTN (n = 24)
brSBP	117 ± 13	138 ± 18* > >	117 ± 7	130 ± 16*
brDBP	73 ± 9	82 ± 10* > >	68 ± 8	74 ± 11
aoSBP	108 ± 13	132 ± 20* > >	106 ± 10	120 ± 17*
aoDBP	74 ± 10	82 ± 10* > >	71 ± 8	74 ± 12
Outpatient peripheral BP				
Diurnal SBP	120 ± 9	134 ± 16* > >	115 ± 11	125 ± 9
Diurnal DBP	71 ± 7	77 ± 10	68 ± 7	73 ± 8
Nocturnal SBP	113 ± 10* > >	128 ± 17* > >	105 ± 9	116 ± 9
Nocturnal DBP	65 ± 9	71 ± 11* > >	61 ± 6	65 ± 10
24-h SBP	118 ± 8	133 ± 15* > >	113 ± 9	123 ± 9
24-h DBP	69 ± 8	75 ± 10	67 ± 6	71 ± 9
Outpatient aortic BP				
Diurnal SBP	110 ± 8	124 ± 14* > >	104 ± 9	115 ± 14
Diurnal DBP	73 ± 8	78 ± 10	70 ± 7	77 ± 11
Nocturnal SBP	105 ± 10	121 ± 16* > >	100 ± 8	111 ± 10
Nocturnal DBP	67 ± 10	72 ± 10	65 ± 7	69 ± 12
24-h SBP	109 ± 8	123 ± 14* > >	103 ± 8	115 ± 8
24-h DBP	72 ± 8	77 ± 9	68 ± 7	74 ± 10

Note: All data are expressed in mmHg. Note: Data are expressed as $M \pm SD$. * $p < 0.05$, compared with normotensive subgroup (No-HTN) based on Mann-Whitney test; > > $p < 0.05$, compared with control group based on Mann-Whitney test.

Abbreviations: ao – aortic; br – brachial; DBP – diastolic blood pressure; HTN – hypertension; RA – rheumatoid arthritis; SBP – systolic blood pressure.

Masked HTN was detected in 28.2 % of RA patients vs 7.5 % control subjects ($p = 0.009$). Nocturnal increase in BP was detected in 56.5 % of RA patients vs 17.5 % of control subjects ($\chi^2 = 16.7$, $p < 0.001$). RA patients had a lower diurnal index (DI) compared to controls (median

4.6 % (0;9 %) vs 7.5 % (5;11.5 %), $p = 0.006$), and there were more non-dippers (SBP DI < 10 %) among RA patients: 83.5 % vs 62.5 % in control ($\chi^2 = 7.4$, $p = 0.02$). There were no significant differences in the frequency of individual phenotypes of nocturnal BP decrease [34].

Arterial stiffness

The RA and control groups were comparable in terms of most stiffness parameters. HTN was the

main factor driving the increase in the AS markers (Table. 3) [35].

Table 3.**Arterial stiffness in study groups**

Parameter	RA		Control	
	No HTN (n = 30)	HTN (n = 55)	No HTN (n = 16)	HTN (n = 24)
cfPWV, m/s	7.3 ± 1.5	10.3 ± 3.1 [^]	6.7 ± 1.4	9.6 ± 1.9 [^]
aoPP, mmHg*	33 (28;38)	47 (38;59) [^]	34 (30;40)	44 (38.5;56) [^]
Augmentation index,%*	25.5 (9.5;33.5)	33 (25;38) [^]	24 (4;31)	29 (22.5;35.5)
RWTT, ms	135.8 ± 14.2	132.2 ± 18.7	153.5 ± 31.4	131.1 ± 13.5 [^]
Arterial stiffness gradient	1.1 ± 0.1	1.4 ± 0.4 [^]	0.99 ± 0.2	1.3 ± 0.3 [^]
CAVI	7.2 ± 1.1	9.0 ± 1.6 [^]	7 ± 1.2	9.2 ± 1.5 [^]

Note: The data are presented as M ± SD with the exception of *data presented as median (IQR). Augmentation index normalized to a heart rate of 75 bpm. [^]p < 0.001 compared to normotensive (No HTN) subgroup, based on Mann-Whitney test.

Abbreviations: ao – aortic; CAVI – cardio-ankle vascular index; cf – carotid-femoral; HTN – hypertension; PP – pulse pressure; PWV – pulse wave velocity; RA – rheumatoid arthritis; RWTT – reflected wave transit time.

AS mismatch in carotid-femoral and carotid-radial segments

The RA group was comparable with the control group in terms of AS gradient means (see Table 3). As shown by age-related analysis in the RA group, AS gradient had a clear tendency to increase with age: 0.84 ± 0.11 in patients under 20; 0.92 ± 0.12 at the age of 20–29, 0.94 ± 0.16 at 30–39, 1.09 ± 0.10 at 40–49, 1.11 ± 0.14 at 50–59, 1.26 ± 0.13 at 60–69, 1.60 ± 0.19 at 70–79, and 1.65 ± 0.25 in patients over 80.

RA patients without HTN tended to have a higher stiffness gradient compared with the similar control subgroup, p = 0.06. The presence of HTN, both in the RA group and in the control group, was associated with significantly higher AS gradients than in the respective subgroups without HTN. The frequency of AS mismatch was significantly higher in the RA group, regardless of HTN (Fig. 1).

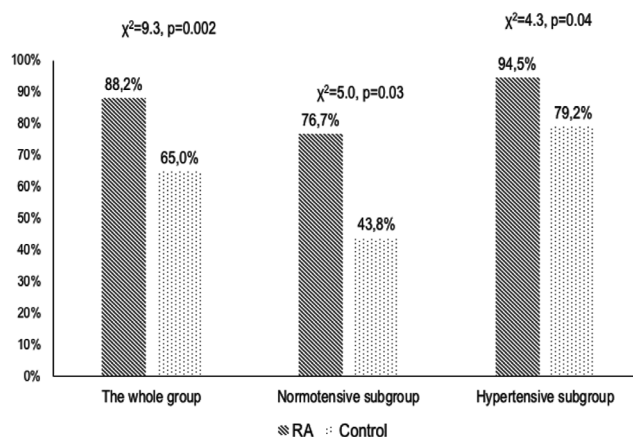


Fig. 1. Frequency of AS mismatch in the study population. **Note:** the significance of differences between RA and control groups was tested using χ^2 -test. **Abbreviations:** HTN – hypertension; RA – rheumatoid arthritis

Characteristics of patients with RA based on the presence or absence of AS mismatch

Compared to RA patients with a normal AS gradient, patients with RA and AS mismatch were older, had longer duration of HTN, higher body mass index (BMI), higher clinical SBP in the brachial artery and diastolic BP (DBP) in the aorta, as well as nocturnal peripheral and aortic SBP, higher CAVI and lower DI, as well as

a higher CV risk. The frequency of nocturnal HTN and non-dipping was significantly higher in this subgroup (Table 4). There were no differences in the RA activity, radiographic stage, or the type of anti-inflammatory therapy. It should be noted that a similar analysis within the control group has revealed significant differences only in age, frequency of HTN, dyslipidemia and the magnitude of CAVI.

Table 4.

Characteristics of RA patients based on AS mismatch

Parameter	AS gradient < 1 (n = 10)	AS gradient ≥ 1 (n = 75)	p
Age, yrs	44.7 ± 17.9	61.7 ± 12.6	0.004
Duration of HTN, yrs*	0 (0;0.5)	5 (0;12)	0.02
BMI, kg/m ²	23 ± 4.5	26.8 ± 5.6	0.04
Dyslipidemia, n (%)	2 (20)	38 (50.7)	0.06
brSBP, mmHg	120 ± 19	132 ± 18	0.03
brDBP, mmHg	73 ± 9	80 ± 10	0.06
aoSBP, mmHg	114 ± 24	125 ± 20	0.08
aoDBP, mmHg	73 ± 8	80 ± 11	0.03
Nocturnal brSBP, mmHg	109 ± 14	124 ± 16	0.01
Nocturnal aoSBP, mmHg	101 ± 14	117 ± 15	0.009
Nocturnal HTN, n (%)	1 (10)	44 (59)	0.004
SBP DI,%*	11 (9;16)	3 (-2;7.5)	0.001
Non-dippers, n (%)	5 (50)	66 (88)	0.002
CAVI	6.5 ± 1.0	8.6 ± 1.6	< 0.001
SCORE,%*	0.1 (0.03;2.1)	3.0 (1.2;5.8)	< 0.001
mSCORE,%*	0.2 (0.05;3.3)	4.5 (1.7;8.7)	< 0.001
ACC/AHA risk,%*	0.8 (0.4;4.4)	8.3 (2.5;17.9)	< 0.001
ACC/AHA risk x1.5,%*	1.1 (0.6;6.6)	12.5 (3.8;26.9)	< 0.001
QRisk2*	1.0 (0.7;8.5)	13.3 (5.6;24.7)	< 0.001

Note: Data are expressed as M ± SD with the exception of *data presented as median (IQR). **Abbreviations:** ao – aortic; BMI – body mass index; br – brachial; CAVI – cardio-ankle vascular index; DBP – diastolic blood pressure; DI – diurnal index; HTN – hypertension; SBP – systolic blood pressure; mSCORE – total 10-year risk of fatal CVD calculated using the correction factor of 1.5

There were significant differences in AS gradient between subgroups based on increase in aortic SBP or PWV above individual reference values [29], increase in aortic PP ≥ 50 mmHg, increase in CAVI > 9, in CV risk magnitude, the presence of nocturnal HTN, non-dipping,

latent HTN (in the clinically normotensive subgroup) (Fig. 2). There were no differences in the level of AS gradient in subgroups based on gender, RF positivity, median CRP or ESR, RA activity by DAS28, radiographic stage, functional class, use of NSAIDs and GC.

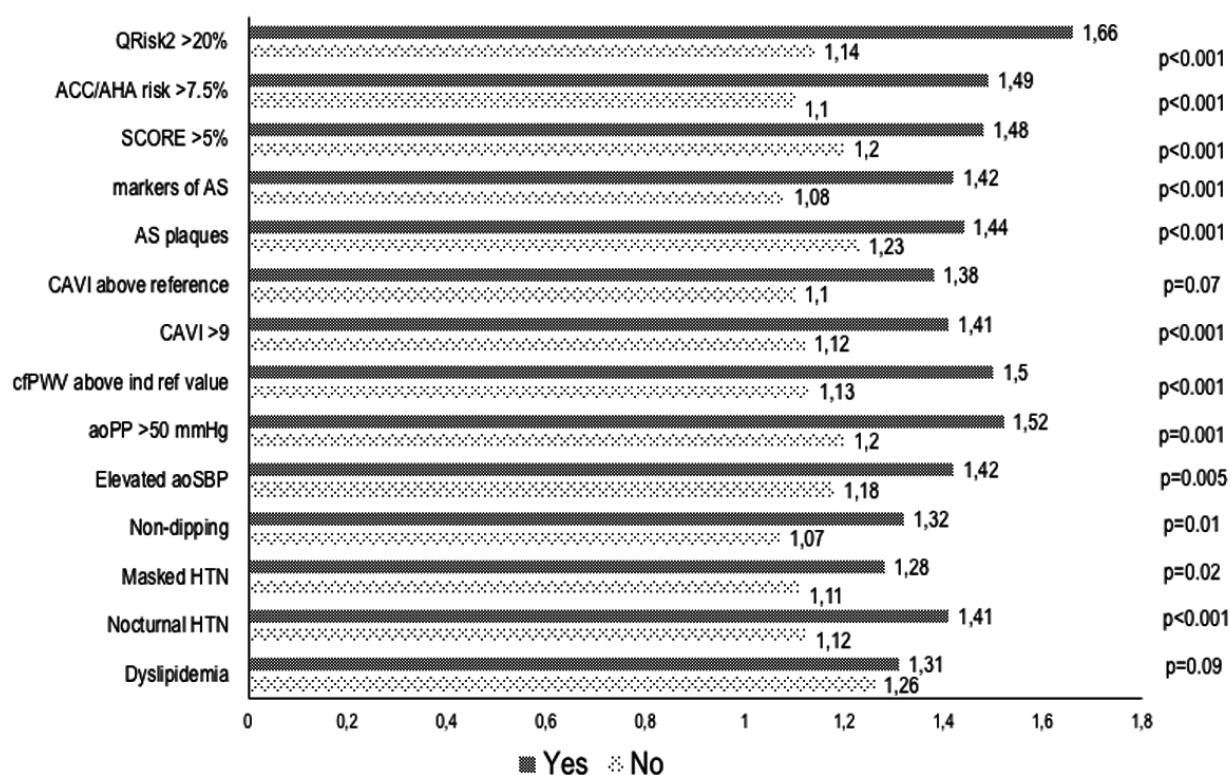


Fig. 2. AS gradient in RA patients, depending on various parameters.

Note: the significance of differences was tested using the Mann-Whitney test. **Abbreviations:** ao – aortic; AS – atherosclerotic; CAVI – cardio-ankle vascular index; cf – carotid-femoral; HTN – hypertension; PP – pulse pressure; PWV – pulse wave velocity; SBP – systolic blood pressure.

A comparison of test parameters between the AS mismatch subgroups from the RA and control groups showed that patients with RA had increased clinical peripheral and aortic DBP (80 ± 10 vs. 72 ± 8 mmHg, $p < 0.001$ and 80 ± 11 vs. 73 ± 9 mmHg, $p = 0.002$), increased nocturnal peripheral and aortic SBP (124 ± 16 vs. 113 ± 10 mmHg, $p = 0.005$ and 117 ± 15 vs. 108 ± 10 mmHg, $p = 0.02$, respectively) and DBP (69 ± 10 vs. 63 ± 8 mmHg, $p = 0.03$ and 71 ± 11 vs. 66 ± 10 mmHg, $p = 0.04$, respectively), decreased SBP DI (3 % (–2;7.5 %) vs. 6 % (4;12 %), $p = 0.005$), increased frequency of non-dipping (66 (88 %) vs. 16 (61.5 %), $p = 0.003$) and nocturnal HTN (44 (58.7 %) vs. 4 (15.4 %), $p < 0.001$).

Univariate correlation analysis has confirmed associations of the AS gradient with parameters in Table 4: the highest correlation coefficient was noted for age ($r = 0.63$),

HTN duration ($r = 0.56$), ACC/AHA risk ($r = 0.69$) and Qrisk2 ($r = 0.7$), nocturnal SBP in the aorta ($r = 0.53$), CAVI ($r = 0.60$), and SBP DI ($r = -0.4$). Inclusion of clinical and nocturnal SBP and CAVI into the regression model revealed independent associations between AS gradient and nocturnal aortic SBP ($\beta = 0.31$, $p = 0.02$) and CAVI ($\beta = 0.45$, $p < 0.001$). These associations disappeared if the model also included HTN duration and CV risk values, although the independent association with Qrisk2 score was confirmed ($\beta = 0.33$, $p = 0.05$). The significance of the above associations was not confirmed when the same model was adjusted by age.

AS gradient in RA patients with normal PWV

In the RA subgroup with $cfPWV \leq 10$ m/s, AS mismatch was significantly more common than in the control group (Fig. 3). In the subgroup with cfP -

WV > 10 m/s, the frequency of AS mismatch in patients with RA was 97.6 % vs 92.3 % in control. In subjects with normal cfPWV, mean AS gradient was 1.09 ± 0.14 in patients with RA and 1.07 ± 0.25 in the control group ($p = 0.24$).

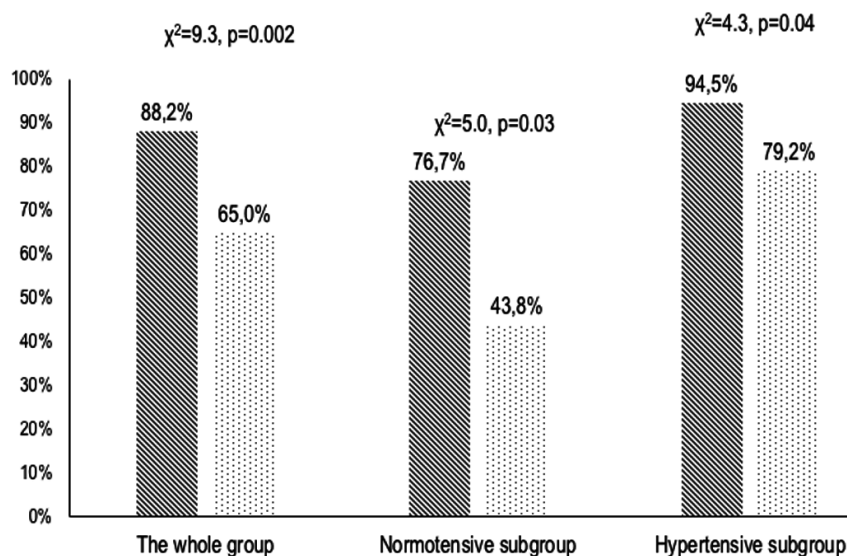


Fig. 3. Frequency of AS mismatch in subjects with PWV ≤ 10 m/s. **Note:** significance of differences RA vs control was tested using χ^2 -test. **Abbreviations:** HTN – hypertension; RA – rheumatoid arthritis.

In RA patients with normal PWV, AS mismatch was associated with older age, lower SBP DI, higher nocturnal aortic SBP, CAVI, and CV risk (Table 5).

Table 5. Characteristics of RA patients depending on AS mismatch in the subgroup with cfPWV ≤ 10 m/s (n = 56)

Parameter	AS gradient < 1 (n = 10)	AS gradient ≥ 1 (n = 46)	p
Age, yrs	44.7 \pm 17.9	57.1 \pm 12.7	0.04
Dyslipidemia, n (%)	2 (20)	24 (52.2)	0.06
Nocturnal aoSBP, mmHg	101 \pm 14	112 \pm 11	0.03
Nocturnal HTN, n (%)	1 (10)	21 (45.7)	0.04
SBP DI,%*	11 (9;16)	3.5 (-1;7.5)	0.003
Non-dippers, n (%)	5 (50)	39 (84.8)	0.02
CAVI	6.5 \pm 1.0	8.2 \pm 1.4	0.006
SCORE,%*	0.1 (0.03;2.1)	1.8 (0.6;4.0)	0.02
mSCORE,%*	0.2 (0.05;3.3)	2.7 (0.8;5.9)	0.02
ACC/AHA risk,%*	0.8 (0.4;4.4)	4.4 (1.3;10.2)	0.005
ACC/AHA risk x1.5,%*	1.1 (0.6;6.6)	6.5 (2.0;15.3)	0.005
QRisk2*	1.0 (0.7;8.5)	8.7 (3.3;14.6)	< 0.01

Note: Data are expressed as M \pm SD with the exception of *data expressed as median (IQR). **Abbreviations:** ao – aortic; CAVI – cardio-ankle vascular index; DI – diurnal index; HTN – hypertension; SBP – systolic blood pressure; mSCORE – total 10-year risk of fatal CVD calculated using the correction factor of 1.5.

According to a similar analysis in the subgroup with PWV within individual reference ranges, the frequency of AS mismatch was 82 % in RA patients and 51.7 % in control subjects ($p=0.04$): 66.7 % vs. 40 % in patients without HTN ($p=0.13$) and 90.6 % vs. 64.3 % ($p=0.03$) in patients with HTN, respectively. Comparative analysis revealed differences similar to those in Table 5, as well as differences in RF (106.2 (30.8;203.5) IU/ml vs. 25.5 (11;40.5) IU/ml, $p=0.01$) and nocturnal peripheral SBP (120 ± 13 vs. 109 ± 15 mmHg, $p=0.04$).

Thus, the presence of RA was associated with a high frequency of AS mismatch, including in patients with normal PWV, regardless of their HTN history. At the same time, AS mismatch was associated with nocturnal HTN, non-dipping, increased CAVI, and high CV risk. No independent predictors of AS mismatch have been identified.

The presented study was conducted on a sample of RA patients without a history of CVD. The specific feature of the study was that it included a comprehensive assessment of the condition of the arterial bed using, among routine things, some relatively new indicators or those that hadn't been studied in this population before (AS gradient), as well as detailed 24-hour profile of peripheral and aortic BP, and analysis of associations between the test variables and CV risk indicators. All key analyses were also performed in the control group.

One of the innovative aspects of this study is the characterization of AS gradient in a population of RA patients. In the last few years, there have been publications studying some controversial issues concerning AS gradient: its normal levels in different age groups [36], dependence on mean BP [37, 38], its clinical associations, and the relationship with adverse outcomes in the general population [15]. However, no previous studies dealt with characterization of AS gradient in patients with inflammatory joint diseases.

In our study, the mean AS gradient was 1.1 and 1.4 in the normotensive and hypertensive RA subgroups, respectively, and 0.99 and 1.3 in the respective control subgroups. The highest values were predictably observed in the whole RA group and in the RA subgroup with HTN. Our control group data are partially consistent with the results of recently published studies.

Niiranen et al [15] studied the prognostic value of the AS gradient in the Framingham Heart Study Offspring cohort ($n=3539$), where the AS gradient was calculated as the ratio of carotid-radial to carotid-femoral PWV, with its mean values being 1.08 ± 0.63 . Thus, it was noted that this indicator decreased from 1.36 ± 0.19 in subjects under 40 to 0.73 ± 0.21 in those over 80. Upon conversion of the obtained results in the inverse formula we used, the mean value of AS gradient in this study was 0.99, which is consistent with the values we have obtained in the control subgroup without HTN. In Armstrong's study, which examined the independence of AS gradient from mean BP in different cohorts, the mean AS was 0.92 ± 0.21 in healthy subjects, 1.13 ± 0.30 in HTN, 1.11 ± 0.35 in those with T2DM, and 1.21 ± 0.24 in subjects with CKD [38]. Noteworthy is that the mean value for the group with HTN was somewhat lower than in our study, although the groups were comparable by age. This can be due to higher mean BP and PWV values in our study population. Yet another research by Bia D. et al. [36] evaluated consistency among various methods and parameters that characterize arterial stiffness ($n=3619$ individuals, aged 3 to 90 yrs, including 1289 healthy individuals without risk factors): the median AS gradient gradually increased from 0.58 in the youngest age group (under 5 yrs) to 1.08 in the group aged 75–80 yrs. Among the 60-year-olds (the age group comparable to our study population), the median AS gradient was 0.81. We have obtained similar data with a clear trend towards the AS gradient increase with older age and with maximum values in patients older than 70 years. In a study by Starostina E.S. et al., the mean AS gradient in subjects with HTN and T2DM was 1.2 ± 0.9 [21], i.e. comparable to our results in RA. As shown by previous studies in patients with T2DM, AS mismatch may be an earlier marker of increased AS than cfPWV [19–21]. Therefore, it was interesting to conduct a similar analysis in patients with RA. We found a high frequency of AS mismatch in patients with normal cfPWV, regardless of the presence of HTN and despite of comparable mean values of this variable (88.2 % vs. 65 % in the whole study population), including in the subgroup with normal cfPWV (82.1 % vs. 51.9 %). This is consistent with the results of Starostina's study, where

the frequency of AS mismatch in hypertensive patients with T2DM was also high (93 % in the whole group and 70 % in the subgroup with a normal cfPWV) [21]. Our data suggest that the AS gradient is an earlier marker of increasing AS in patients with RA than cfPWV is, and hence may be a promising parameter for early diagnosis of changes in the arterial bed.

The associations of AS gradient with age, HTN duration, CV risk scores, and BMI that have been revealed in our study are predictable and consistent with previous studies [15, 16, 38]. In addition, our results do not support independence of AS gradient from BP, as was previously found in patients on hemodialysis [37], which is consistent with the results of Armstrong for a healthy population [38]. Similarly to the Starostina study [19, 21], we have also identified associations of AS gradient with nocturnal SBP and CAVI, as well as with SBP DI, including in patients with cfPWV < 10 m/s, which confirms associations between unfavorable phenotypes of 24-h BP and early changes in the vascular wall.

Conclusion

It has been shown that AS mismatch between the aortic and peripheral arteries is quite common in patients with RA, regardless of their HTN history. The phenomenon is associated with unfavorable 24-hour BP profile, and may be an earlier marker of increased AS than cfPWV. We think that assessment of this parameter can be recommended to RA patients without a history of CV complications for early detection of changes in the arterial bed and appropriate correction of therapy.

References/Библиографический список

1. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1524–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
2. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2002;1(6):338–47. doi: 10.1016/s1568-9972(02)00100-3.
3. Puttevels D, De Vusser P, Geusens P, Dens J. Increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: an overview. *Acta Cardiol*. 2014;69(2):111–8. doi: 10.1080/ac.69.2.3017291.
4. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasani RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239–1245. doi: 10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa.
5. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1753–1760. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.037.
6. Bossuyt J, Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S, Segers P, Reesink K, Van Bortel LM; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference values for local arterial stiffness. Part B: femoral artery. *J Hypertens*. 2015;33(10):1997–2009. doi: 10.1097/HJH.0000000000000655.
7. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb*. 1993;13(1):90–97. doi: 10.1161/01.atv.13.1.90.
8. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida S, Kita Y, Inoguchi T, Maeda Y, Kohara K, Tabara Y, Nakamura M, Ohkubo T, Watada H, Munakata M, Ohishi M, Ito N, Nakamura M, Shoji T, Vlachopoulos C, Yamashina A; Collaborative Group for J-BAVEL (Japan Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies). Brachial-ankle pulse wave velocity and the risk prediction of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Hypertension*. 2017;69(6):1045–1052. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09097.
9. Yu WC, Chuang SY, Lin YP, Chen CH. Brachial-ankle vs carotid-femoral pulse wave velocity as a determinant of cardiovascular structure and function. *J Hum Hypertens*. 2008;22(1):24–31. doi: 10.1038/sj.jhh.1002259.
10. Lu Y, Zhu M, Bai B, Chi C, Yu S, Teliewubai J, Xu H, Wang K, Xiong J, Zhou Y, Ji H, Fan X, Yu X, Li J, Blacher J, Zhang Y, Xu Y. Comparison of carotid-femoral and brachial-ankle pulse-wave velocity in association with target organ damage in the community-dwelling elderly Chinese: The Northern Shanghai Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2): e004168. doi: 10.1161/JAHA.116.004168.
11. van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, Dekker JM, Nijpels G, Henry RM, Stehouwer CD. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1739–1747. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.041.
12. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45(4):592–596. doi: 10.1161/01.HYP.0000159190.71253.c3.
13. Tsuchikura S, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Hatsuda S, Koyama H, Emoto M, Nishizawa Y. Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(6):658–665. doi: 10.5551/jat.3616.
14. Fortier C, Agharazii M. Arterial Stiffness Gradient. *Pulse (Basel)*. 2016;3(3–4):159–166. doi: 10.1159/000438852.
15. Niiranen TJ, Kalesan B, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasani RS. Aortic-Brachial Arterial Stiffness Gradient and Cardiovascular Risk in the Community: The Framingham

Heart Study. *Hypertension*. 2017;69(6):1022–1028. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08917.

16. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres SA, Lebel M, Boutouyrie P, Agharazii M. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertension*. 2015;65(2):378–384. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04587.

17. Fortier C, Sidibé A, Desjardins MP, Marquis K, De Serres SA, Mac-Way F, Agharazii M. Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio: A Blood Pressure-Independent Index of Vascular Aging. *Hypertension*. 2017;69(1):96–101. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08409.

18. Bao W, Wang F, Tang W. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(1):123–132. doi: 10.1159/000498876.

19. Troitskaya, E.; Starostina, E.; Kotovskaya Y., Kobalava, Z. Aortic-brachial stiffness mismatch in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus, *Artery Research* 2016;16-C:60–61. doi 10.1016/j.artres.2016.10.042.

20. Troitskaya E.A., Starostina E.S., Kobalava Zh.D. Prevalence of subclinical damage of peripheral arteries in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017;26(4):34–38. [In Russian]. [Троицкая Е.А. Распространенность суррогатных маркеров атеросклероза и артериальной ригидности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией /Троицкая Е.А., Старостина Е.С., Кобалава Ж.Д. // Клиническая фармакология и терапия. 2017. Т. 26. № 4. С. 34–38.]

21. Troitskaya, E.; Starostina, E.; Kobalava, Z. Aortic-brachial stiffness mismatch in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus, *J Hypertens* 2018;36, Suppl 1: e191. doi: 10.1097/01.hjh.0000539527.73341.15

22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81. doi: 10.1002/art.27584.

23. Association of rheumatologists of Russia, Federal Clinical Guidelines “Rheumatoid arthritis”. <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. (Access date 15.05.2023) [In Russian]. [Утвержденные АРР в 2013 г. Федеральные клинические рекомендации по «ревматологии» с дополнениями от 2016 года. Ревматоидный артрит. <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. Дата доступа 15.05.2023].

24. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. 2014;35(44):3122–33. doi: 10.1093/eurheartj/ehu293.

25. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH

Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.

26. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boitsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein YuI, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Kislyak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA. Shestakova M., Yakushin SS, Yanishevsky SN. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. [In Russian]. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. /Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартан Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 3. С. 3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.]

27. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, Umans JG, Calhoun D, Howard BV. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1730–4. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.070.

28. Chung JW, Lee YS, Kim JH, Seong MJ, Kim SY, Lee JB, Ryu JK, Choi JY, Kim KS, Chang SG, Lee GH, Kim SH. Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy Korean subjects. *Korean Circ J*. 2010;40(4):165–71. doi: 10.4070/kcj.2010.40.4.165.

29. Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: ‘establishing normal and reference values’. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338–50. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165.

30. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

31. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140(11): e596–e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
32. The QRISK®2–2017 cardiovascular disease risk calculator. <https://qrisk.org/>. (Access date 15.05.2023).
33. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Södergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalan C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitas GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DP, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
34. Troitskaya EA, Velmakin SV, Villevalde SV, Kobalava Z. Abnormal phenotypes of 24-h blood pressure monitoring and their associations with inflammation and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. “Arterial’naya Gipertenziya” (“Arterial Hypertension”). 2019;25(4):324–336. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-324-336. [In Russian]. [Троицкая Е.А. Фенотипы нарушений суточного профиля артериального давления и их ассоциации с воспалением и артериальной ригидностью у пациентов с ревматоидным артритом /Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д. // Артериальная гипертензия. 2019. Т. 25. № 4. С. 324–336. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-324-336.]
35. Troitskaya E.A., Velmakin S.V., Villevalde S.V., Kobalava Z.D. Characteristics and clinical associations of arterial stiffness and subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Kardiologiia*. 2018;58(7S):46–54. (In Russian). [Троицкая Е.А. Характеристики и клинические ассоциации артериальной ригидности и субклинического атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом /Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д. // Кардиология 2018–58(7S) — С. 46–54]. doi: 10.18087/cardio.2494
36. Bia, D., Zócalo, Y. Physiological Age- and Sex-Related Profiles for Local (Aortic) and Regional (Carotid-Femoral, Carotid-Radial) Pulse Wave Velocity and Center-to-Periphery Stiffness Gradient, with and without Blood Pressure Adjustments: Reference Intervals and Agreement between Methods in Healthy Subjects (3–84 Years). *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(1):3. doi: 10.3390/jcdd8010003.
37. Fortier C, Desjardins MP, Agharazii M. Aortic-Brachial Pulse Wave Velocity Ratio: A Measure of Arterial Stiffness Gradient Not Affected by Mean Arterial Pressure. *Pulse (Basel)*. 2018;5(1–4):117–124. doi: 10.1159/000480092
38. Armstrong MK, Schultz MG, Picone DS, Sharman JE. Aortic-to-brachial artery stiffness gradient is not blood pressure independent. *J Hum Hypertens*. 2019;33(5):385–392. doi: 10.1038/s41371-018-0154-y.

Феномен утраты градиента жесткости — потенциальный маркер субклинического поражения сосудистого русла у пациентов с ревматоидным артритом

Е.А. Троицкая  , С.В. Вельмакин , Л.А. Горева , Ж.Д. Кобалава 

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
✉ troitskaya-ea@rudn.ru

Аннотация. Градиент жесткости между аортой и плечевой артерией — новый перспективный маркер субклинического поражения сосудистого русла, ранее не изучавшийся у пациентов с ревматическими заболеваниями. Цель исследования — изучить частоту феномена утраты градиента жесткости на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном сегментах у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и установить его клинические ассоциации. Материал и методы. В одномоментное поперечное исследование включено 85 пациентов с РА (22,4 % мужчин, возраст $59,7 \pm 14,3$ лет, артериальная гипертензия у 65 %, индекс DAS28 (по С-реактивному белку) $3,7 \pm 1,1$) и 40 пациентов контрольной группы, сопоставимых по основным клинико-демографическим параметрам. Всем проводилось измерение клинического артериального давления (АД), 24-часовое суточное мониторирование периферического и центрального АД (BPLab Vasotens), аппланационная тонометрия (SphygmoCor AtCor) с оценкой скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном сегментах и расчетом градиента жесткости как отношения между ними, оценка сердечно-сосудистого лодыжечного индекса и сердечно-сосудистого риска по шкалам SCORE, 10-летнего риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (ACC/AHA 2013) и QRisk2. Утратой градиента

жесткости считали его значения ≥ 1 . Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$. *Результаты и обсуждение.* Значения градиента жесткости составили в группе РА $1,1 \pm 0,1$ и $1,4 \pm 0,4$ у пациентов без и с артериальной гипертонией соответственно ($p < 0,001$), в контрольной группе — $0,99 \pm 0,2$ и $1,3 \pm 0,3$ соответственно ($p < 0,001$). Частота утраты градиента жесткости в целом составила 88,2 % в группе РА и 65 % в группе контроля ($p = 0,002$): у пациентов без гипертонии 76,7 % и 43,8 % ($p = 0,03$); у пациентов с гипертонией 94,5 % и 79,2 % ($p = 0,04$) соответственно. В подгруппе со скоростью распространения пульсовой волны < 10 м/с частота утраты градиента жесткости при РА составила 82,1 % против 51,9 % в группе контроля ($p = 0,004$). Установлены ассоциации градиента жесткости с возрастом ($r = 0,63$), продолжительностью артериальной гипертонии ($r = 0,56$), риском по шкалам 10-летнего риска ($r = 0,69$) и Qrisk2 ($r = 0,7$), ночным систолическим АД в аорте ($r = 0,53$), сердечно-лодыжечным сосудистым индексом ($r = 0,60$) и суточным индексом систолического АД ($r = -0,4$). Выявлены достоверные различия значений градиента жесткости в группах, выделенных в зависимости от повышения центрального систолического АД и скорости распространения пульсовой волны выше индивидуальных нормативов, повышения центрального пульсового давления > 50 мм рт. ст., сердечно-лодыжечного сосудистого индекса > 9 , величины риска, наличия ночной гипертонии, нон-диппинга и скрытой гипертонии. Независимых предикторов утраты градиента жесткости не выявлено. *Выводы.* Утрата градиента жесткости между каротидно-фemorальным и каротидно-радиальным сегментом при РА широко распространена, встречается чаще, чем в контрольной группе, в том числе и при нормальных значениях скорости распространения пульсовой волны и ассоциируется с неблагоприятным циркадным профилем АД, высокой частотой ночной гипертонии и повышением сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная ригидность, градиент артериальной жесткости, утрата градиента артериальной жесткости

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов: Троицкая Е.А., Вельмакин С.В. — сбор материала, Вельмакин С.В. — статистическая обработка данных, Троицкая Е.А., Горева Л.А. — литературный обзор, анализ и интерпретация результатов; Кобалава Ж.Д. — концепция и дизайн исследования. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Исследование одобрено Комиссией по вопросам этики Медицинского института Российского университета дружбы народов.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), обработку персональных данных и согласие на публикацию.

Поступила 16.03.2023. Принята 17.04.2023.

Для цитирования: Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Горева Л.А., Кобалава Ж.Д. Феномен утраты градиента жесткости — потенциальный маркер субклинического поражения сосудистого русла у пациентов с ревматоидным артритом // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 2. С. 167—181. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-167-181

Corresponding author: Elena Alekseevna Troitskaya — PhD, associate professor of the Department of internal medicine with a course of cardiology and functional diagnostics named after academician V.S. Moiseev, Institute of Medicine, RUDN University, 117198, Miklukho-maklaya st., 6, Moscow, Russian Federation. E-mail: troitskaya-ea@rudn.ru

Troitskaya E.A. ORCID 0000–0003–1756–7583

Velmakin S.V. ORCID 0000–0003–0410–466X

Goreva L.A. ORCID 0000–0002–5456–8545

Kobalava Z.D. ORCID 0000–0002–5873–1768

Ответственная за переписку: Елена Алексеевна Троицкая — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии функциональной диагностики ими академика В.С. Моисеева, медицинский институт РУДН, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д-6. E-mail: troitskaya-ea@rudn.ru

Троицкая Е.А. SPIN-код 6097–9775; ORCID 0000–0003–1756–7583









Вельмакин С.В. SPIN-код 6789–3036; ORCID 0000–0003–0410–466X

Горева Л.А. SPIN-код 7613–4089; ORCID 0000–0002–5456–8545

Кобалава Ж.Д. SPIN-код 9828–5409; ORCID 0000–0002–5873–1768

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-2-182-194
EDN VPRRBXОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Функциональное состояние респираторной системы у пациентов после геометрической реконструкции левого желудочка с последующей конвенциональной респираторной реабилитацией

Г.В. Лобачева  , М.М. Алшибая , М.Л. Мамалыга , М.А. Затенко ,
С.А. Данилов , М.А. Арзуманян Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева,
г. Москва, Российская Федерация
 gvlobacheva@bakulev.ru

Аннотация. *Актуальность.* Постинфарктная аневризма левого желудочка (ПИАЛЖ) является наиболее тяжелым осложнением инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. Нарушения системной гемодинамики при ПИАЛЖ могут приводить к респираторной дисфункции до операции и усугублять кардиореспираторную недостаточность в послеоперационном периоде. Несмотря на современные возможности ранней диагностики и лечения респираторной дисфункции, до настоящего времени не разработано эффективных методов послеоперационного восстановления функции внешнего дыхания у пациентов после геометрической реконструкции левого желудочка (ГРЛЖ). Цель исследования: изучить кардиореспираторный статус пациентов до и после геометрической реконструкции левого желудочка и оценить эффективность конвенциональной респираторной реабилитации для данной категории больных. Материалы и методы. Исследовано 43 пациента, которым выполнено два типа операций: 1) операция аортокоронарное шунтирование (АКШ), 2) АКШ с геометрической реконструкцией левого желудочка (ГРЛЖ). Пациентов разделили на две группы: I группа — пациенты после операции АКШ; II группа — пациенты после АКШ с ГРЛЖ. Сбор данных проводился в три этапа: I — до операции, II — на 2-е сутки после операции и III — на 10-е сутки после операции. В обеих группах проводили конвенциональную респираторную реабилитацию. *Результаты и обсуждение.* Во группе II выявлено ухудшение дооперационных респираторных показателей (FVC [10,3 %, $p=0,039$]; FEV₁ [11,9 %, $p=0,027$]) и кардиальной дисфункции (ФВ [30,2 %, $p<0,001$]; КДО [56,4 %, $p<0,001$]) по сравнению с группой I. К моменту выписки в группе II не выявлено положительной динамики по большинству исследуемых показателей спирометрии. В группе I динамика отмечалась практически по всему спектру анализируемых показателей ($p<0,05$). Анализ индекса десатурации (ИД) выявил во всех группах в ночное время наличие выраженных сонно-дыхательных расстройств на второй послеоперационный день. На 10–12 послеоперационный день ИД в I группе достигает дооперационного уровня, тогда как во II группе этот показатель остается повышенным в 1,56 раза ($p=0,006$). Выводы. У пациентов после ГРЛЖ выявлено более выраженное снижение

© Лобачева Г.В., Алшибая М.М., Мамалыга М.Л., Затенко М.А., Данилов С.А., Арзуманян М.А., 2023

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

оксигенации, которое обусловлено как нарушением проходимости на уровне проксимальных и средних бронхиол, так и рестриктивными нарушениями, связанными с увеличением объема внеклеточной жидкости. В значительной мере это является патогенетической основой развития респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, геометрическая реконструкция левого желудочка, конвенциональная респираторная реабилитация; спирометрия

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Г.В. Лобачева, М.М. Алшибая, М.Л. Мамалыга, М.А. Затенко — концепция и дизайн исследования, М.Л. Мамалыга, М.А. Затенко, С.А. Данилов — сбор и обработка материала, М.А. Затенко — статистическая обработка, М.А. Затенко — написание текста, Г.В. Лобачева, М.М. Алшибая, М.Л. Мамалыга, М.А. Затенко, М.А. Арзуманян — редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.


Информированное согласие на публикацию. Перед госпитализацией от всех пациентов получено информированное согласие на обработку персональных данных, обследование, проведение научных исследований и опубликование научных исследований в научных изданиях в соответствии со Ст. 13 ФЗ РФ, 2011 г., а также Хельсинкской декларацией WMA, 2013 г.

Поступила 22.03.2023. Принята 24.04.2023.

Для цитирования: Лобачева Г.В., Алшибая М.М., Мамалыга М.Л., Затенко М.А., Данилов С.А., Арзуманян М.А. Функциональное состояние респираторной системы у пациентов после геометрической реконструкции левого желудочка с последующей конвенциональной респираторной реабилитацией // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. No 2. С. 182—194. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-182-194

Respiratory system functional state in patients after the left ventricle geometric reconstruction followed by conventional respiratory rehabilitation

Galina V. Lobacheva  , Mikhail M. Alshibaya , Maksim L. Mamalyga ,
Mark A. Zatenko , Sergey A. Danilov , Milena A. Arzumanyan 

A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health,
Moscow, Russian Federation
 gvlobacheva@bakulev.ru

Abstract. Relevance. Post-infarction left ventricular aneurysm (PILVA) is the most severe complication of myocardial infarction in patients with ischemic heart disease. Systemic hemodynamic disorders in PILVA can lead to respiratory

dysfunction before surgery and worsen cardiorespiratory failure in the postoperative period. Despite modern opportunities for early diagnosis and treatment of respiratory dysfunction, effective methods of postoperative respiratory function recovery have not yet been developed for patients after the left ventricle geometric reconstruction (LVGR). *The aim:* to investigate the cardiorespiratory status of patients before and after LVGR and to evaluate the effectiveness of conventional respiratory rehabilitation for this category of patients. *Materials and Methods.* The study involved 43 patients who underwent two types of surgeries: 1) coronary artery bypass grafting (CABG), and 2) CABG with LVGR. Patients were divided into two groups: group I — patients after CABG, and group II — patients after CABG with LVGR. Data collection was carried out in three stages: I — before surgery, II — on the 2nd day after surgery, and III — on the 10th day after surgery. Conventional respiratory rehabilitation was conducted in both groups. *Results and Discussion.* The results showed a deterioration in preoperative respiratory parameters (FVC [10.3 %, $p = 0.039$]; FEV_1 [11.9 %, $p = 0.027$]) and cardiac dysfunction (EF [30.2 %, $p < 0.001$]; EDV [56.4 %, $p < 0.001$]) in group II compared to group I. By the time of discharge, no positive dynamics were observed in most of the examined spirometry parameters in group II. In group I, dynamics were noted in almost all analyzed parameters ($p < 0.05$). Analysis of the desaturation index (DI) revealed the presence of pronounced sleep-disordered breathing in all groups during the second postoperative night. On the 10–12th postoperative day, DI in group I reached the preoperative level, while in group II this index remained elevated by 1.56 times ($p = 0.006$). *Conclusion.* Patients after LVGR have more pronounced oxygenation reduction, which is caused by both impaired patency at the level of the proximal and middle bronchioles and restrictive disorders associated with increased extracellular fluid volume. This largely forms the pathogenetic basis for the development of respiratory complications in the early postoperative period.

Keywords: coronary artery bypass grafting, left ventricle geometric reconstruction, conventional respiratory rehabilitation, spirometry

Funding. The authors received no financial support for the research.

Author contributions. G.V.Lobacheva, M.M. Alshibaya, M.L. Mamalyga, M.A. Zatenko — concept and design of the study, M.L. Mamalyga, M.A. Zatenko, S.A. Danilov — collection and processing of material, M.A. Zatenko — statistical processing, M.A. Zatenko — writing the text, G.V.Lobacheva, M.M. Alshibaya, M.L. Mamalyga, M.A. Zatenko, M.A. Arzumanyan — editing. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. Authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. Before hospitalization, informed consent was obtained from all patients for the processing of personal data, examination, scientific research, and publication of scientific research in scientific journals in accordance with Art. 13 of the Federal Law of the Russian Federation, 2011, as well as the Helsinki Declaration of WMA, 2013.

Received 22.03.2023. Accepted 24.04.2023.

For citation: Lobacheva GV, Alshibaya MM, Zatenko MA, Mamalyga ML, Danilov SA, Arzumanyan MA. Functional state of the respiratory system in patients after the left ventricle geometric reconstruction followed by conventional respiratory rehabilitation. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(2):182—194. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-182-194

Введение

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является увеличение частоты респираторных осложнений после хирургического лечения ишемической болезни сердца, приводящее к увеличению летальности и продолжительности пребывания в стационаре. При этом наиболее тяжелым осложнением ИБС является развитие обширного инфаркта миокарда левого желудочка (ЛЖ), приводящим не только к снижению фракции выброса (ФВ), но и нарушению геометрии левого желудочка с образованием постинфарктной аневризмы (ПИАЛЖ) (Tikiz et al., 2002). Частота развития аневризмы ЛЖ у пациентов с инфарктом миокарда составляет от 10 % до 35 % (Sui et al., 2019). Несмотря на усовершенствование диагностики и достижения в профилактической медицине, количество ПИАЛЖ продолжает увеличиваться.

Нарушения системной гемодинамики при ПИАЛЖ могут приводить к респираторной дисфункции до операции и усугублять кардиореспираторную недостаточность в послеоперационном периоде. Для хирургической коррекции данной патологии применяются реваскуляризация миокарда и геометрическая реконструкция ЛЖ (ГРЛЖ). Однако такие подходы требуют значительно большей продолжительности искусственного кровообращения (ИК) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), что создает дополнительные риски послеоперационных осложнений, в том числе со стороны дыхательной системы, увеличивает длительность пребывания в стационаре и стоимость лечения, а также возможного летального исхода (Vallabhajosyula et al., 2020).

У пациентов с ИБС, особенно на фоне хронической сердечной недостаточности, часто наблюдаются нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) различных типов. Многочисленными исследованиями установлено, что нарушение ФВД связано с застойными явлениями в малом круге кровообращения (МКК), возникновением легочной гипертензии и интерстициальным отеком легочной ткани (Melenovsky et al., 2015; Баздырев и др., 2017b). Следует учитывать, что нарушение ФВД у пациентов с ИБС повышает риски развития респираторных

осложнений, особенно в раннем послеоперационном периоде.

Несмотря на современные возможности ранней диагностики и лечения респираторной дисфункции, до настоящего времени не разработано эффективных методов послеоперационного восстановления функции внешнего дыхания у пациентов после геометрической реконструкции левого желудочка (ГРЛЖ). Восстановление коморбидных респираторных дисфункций у пациентов с ИБС позволяет в раннем послеоперационном периоде предупредить жизнеугрожающие осложнения (Баздырев и др., 2017a). В настоящее время для восстановления дыхательной системы у пациентов с ИБС после аортокоронарного шунтирования обычно используют конвенциональную (традиционную) респираторную реабилитацию (Westerdahl et al., 2001). В то же время отсутствуют данные об эффективности применения конвенциональной реабилитации у пациентов после ГРЛЖ.

В связи с этим цель данного исследования заключалась в изучении кардиопульмонального статуса пациентов до и после геометрической реконструкции левого желудочка и оценке эффективности конвенциональной респираторной реабилитации для данной категории больных.

Материалы и методы

В исследование включили 43 пациента (29 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 44 до 79 лет (63 ± 7), прооперированных на базе Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева (НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева МЗ РФ).

Пациенты разделены на две группы: группа I — пациенты после операции аортокоронарное шунтирование (АКШ) ($n = 28$) и группа II — пациенты после АКШ с геометрической реконструкции левого желудочка ($n = 15$).

Критерии исключения: 1) наличие хронических заболеваний легких; 2) затрудненный контакт с пациентом; 3) гемодинамическая нестабильность в день поступления; 4) осложненный послеоперационный

период (кровотечения, периоперационный инфаркт миокарда или ОНМК, вторичная инфекция, дыхательная или сердечная недостаточность).

В послеоперационном периоде всем пациентам проводили конвенциональную респираторную реабилитацию, которая включает: 1) комплекс дыхательной гимнастики статического и динамического характера, а также диафрагмальное дыхание — 5 раз в день; 2) обучение откашливанию и безопасным дренажным положениям; 3) постуральный и вибрационный массаж грудной клетки — 3 раза в день; 4) гимнастика для верхних и нижних конечностей — 2 раз в день; 5) дозированная ходьба. Курс начинали за несколько дней до оперативного вмешательства, проводили обучение дыхательной гимнастике и правильному поведению в раннем послеоперационном периоде. Восстановительное лечение продолжалось после перевода пациентов из отделения реанимации в хирургическое отделение вплоть до выписки из стационара.

Исследование разделили на три этапа: I — плановая госпитализация в стационар; II — 2–3 сутки после операции; III — 10–12 сутки (выписка из стационара). Спирометрию выполняли согласно методическим рекомендациям, утвержденным Российским респираторным сообществом и согласованным Научным советом Министерства Здравоохранения РФ (Российское респираторное общество, 2021). Исследование проводили на аппарате СМП-2101-Р-Д (Россия). Учитывали следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1, 3 и 6 секунд (FEV_1 , FEV_3 и FEV_6), индекс Генслера (FEV_1/FVC), продолжительность форсированного выдоха (FET), пиковый поток выдоха (PEF), максимальная объемная скорость потока выдоха (FEF_{25} , FEF_{50} , FEF_{75} , FEF_{25-75}) и максимальный вентиляционный объем (MVV). Полученные значения показателей выражались в процентах от ожидаемого результата (%Pred), рассчитанного на основании антропометрических, демографических и возрастных характеристик пациентов.

Эхокардиографию выполняли на аппарате Philips HD15 (Philips, Нидерланды) согласно рекомендациям Американского эхокардиографического

общества (Mitchell et al., 2019). Оценивали следующие данные ЭХО-КГ левого желудочка: фракция выброса (ФВ [EF]), конечный диастолический объем (КДО [EDV]), конечный систолический объем (КСО [ESV]), ударный объем (УО [SV]), конечный диастолический размер (КДР [EDD]), конечный систолический размер (КСР [ESD]) и наличие зон гипокинеза ЛЖ.

Суточную пульсоксиметрию выполняли на аппарате CMS50I Pulse Oximeter (Contec, Китай) и оценивали SpO_2 минимальное, SpO_2 максимальное, SpO_2 среднее значение, индекс десатурации (ИД).

Объем общей и интерстициальной жидкости определяли при помощи интегрального реовазографа «Диамант-Р» (Диамант, Россия).

Статистический анализ проводили в программах Stattech 2.8.8 и SPSS 26.0. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении показатели описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) и границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). При отсутствии нормального распределения данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 — Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп при нормальном распределении выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, при отсутствии нормального распределения — с помощью U-критерия Манна — Уитни. Направление и тесноту корреляционной связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента Спирмена. Значения считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали отсутствие значительных демографических показателей между пациентами двух групп, однако они различались по ряду клинических и хирургических характеристик (табл. 1).

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Table 1.

Clinical and demographic characteristics of patients

Показатели / Indicators	Группа I / group I (n = 28)	Группа II / group II (n = 15)	p
Демографические различия / Demographic differences			
Возраст, полных лет / Age, completed years	64 ± 8 [61–67]	62 ± 6 [59–66]	0,587
Рост, см / Height, cm	169 ± 10 [165–173]	174 ± 8 [169–178]	0,134
Масса тела, кг / Body weight, kg	81 ± 15 [75–86]	85 ± 12 [78–91]	0,385
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	28 ± 4 [26–29]	28 ± 3 [26–30]	0,813
Женский пол, абс. (%) / Female sex, abs. (%)	10 (35,7)	4 (26,7)	0,735
Мужской пол, абс. (%) / Male sex, abs. (%)	18 (64,3)	11 (73,3)	
Курение, абс. (%) / Smoking, abs. (%)	11 (39,3)	8 (53,3)	0,521
Сопутствующие заболевания в анамнезе / Concomitant diseases in anamnesis			
COVID-19, абс. (%) / COVID-19, abs. (%)	12 (42,9)	8 (53,3)	0,540
Инфаркт миокарда, абс. (%) / Myocardial infarction, abs. (%)	9 (32,1)	15 (100,0)	< 0,001
Хирургическая характеристика пациентов / Surgical characteristics of patients			
Продолжительность операции, час / Duration of operation, hour	5 [5–6]	6 [5–8]	0,081
Продолжительность ИК, мин / Duration of cardiopulmonary bypass, min	76 ± 34 [63–89]	142 ± 65 [102–181]	< 0,001
Время пережатия аорты, мин / Aortic compression time, min	0 [0–38]	68 [45–77]	< 0,001
Продолжительность пребывания в ОРИТ, час / Duration of stay in the ICU, hour	20 [17–21]	43 [22–139]	< 0,001
Продолжительность ИВЛ в ОРИТ, час / Duration of ventilation in the ICU, hour	7 [5–11]	22 [20–93]	< 0,001

Данные компьютерной томографии грудной клетки, при поступлении в стационар, выявили у большей части пациентов поствоспалительные изменения в легких различной этиологии. Межгрупповых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Анализ операционного и реанимационного этапов лечения пациентов выявил в группе II по сравнению с группой I увеличение продолжительности ИК (86,8 %, $p < 0,001$), продолжительности пребывания

в ОРИТ (115 %, $p < 0,001$), а также продолжительности ИВЛ в ОРИТ (214,2 %, $p < 0,001$) (табл. 1).

В ходе анализа показателей ФВД до оперативного вмешательства (I этап), между группами I и II выявлены статистически значимые различия. В группе II объемные показатели (FVC, FEV1 и др.), а также скоростной показатель (FEF_{75}) были ниже в сравнении с результатами группы I (табл. 2) ($p < 0,05$). Причем по показателю FEF_{75} разница составила 26 % ($p = 0,044$).

Таблица 2.

Межгрупповые различия в показателях спирометрии на I этапе исследования

Table 2.

Intergroup differences in spirometry indicators at the I stage of the study

Показатели, (%Pred) / Indicators, (%Pred)	Группа I / group I (n = 28)	Группа II / group II (n = 15)	p
FVC (M ± SD [95 % CI])	96 ± 15 [91–102]	87 ± 13 [80–94]	0,039
FEV ₁ (M ± SD [95 % CI])	94 ± 13 [89–99]	84 ± 16 [75–93]	0,027
FEV ₃ (M ± SD [95 % CI])	91 ± 12 [86–95]	81 ± 14 [73–89]	0,020
FEV ₆ (M ± SD [95 % CI])	94 ± 14 [88–99]	83 ± 14 [77–92]	0,042
FEF ₇₅ (M ± SD [95 % CI])	82 ± 25 [72–92]	65 ± 25 [51–79]	0,044

Данные предоперационной ЭХО-КГ показали статистически значимые межгрупповые различия по всем исследуемым показателям (например, ФВ [30,2 %, p < 0,001]; КДО [56,4 %, p < 0,001]) (рис. 1).

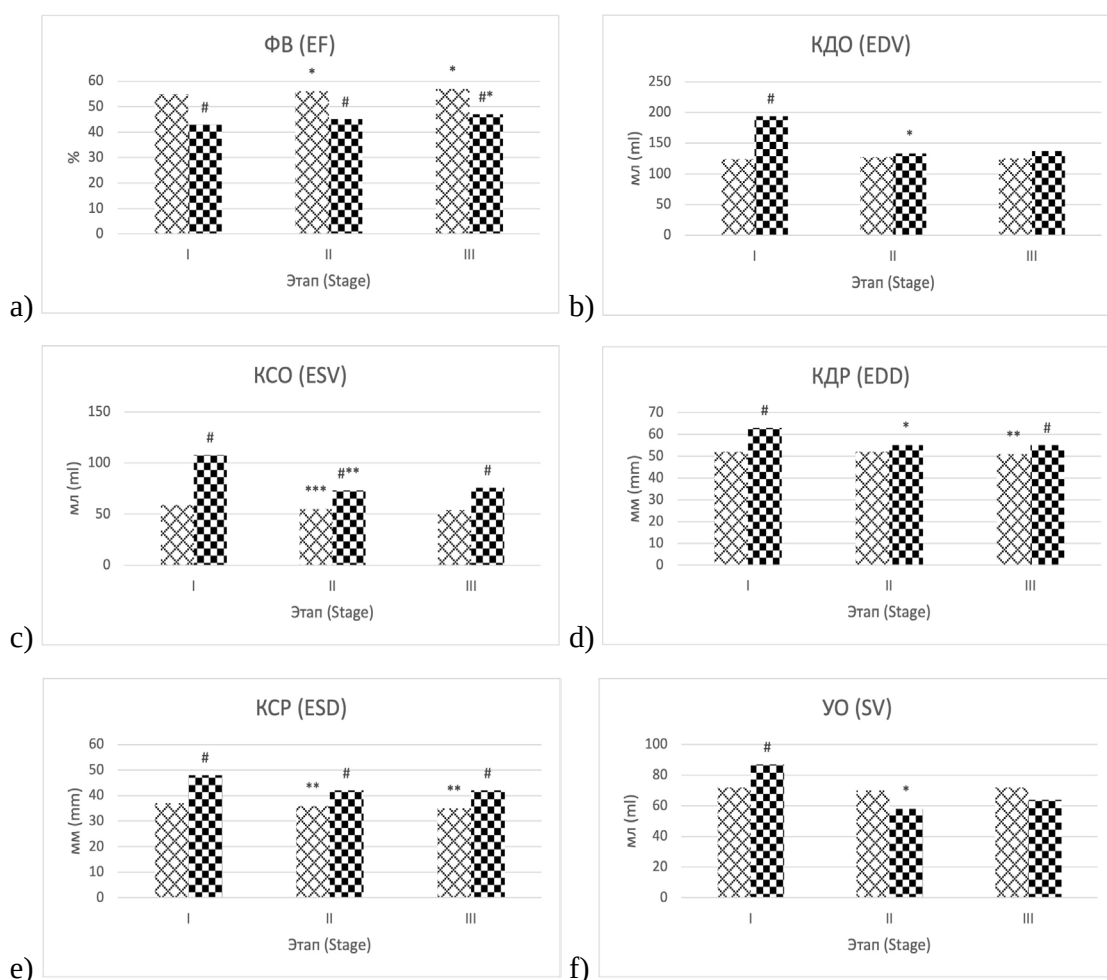
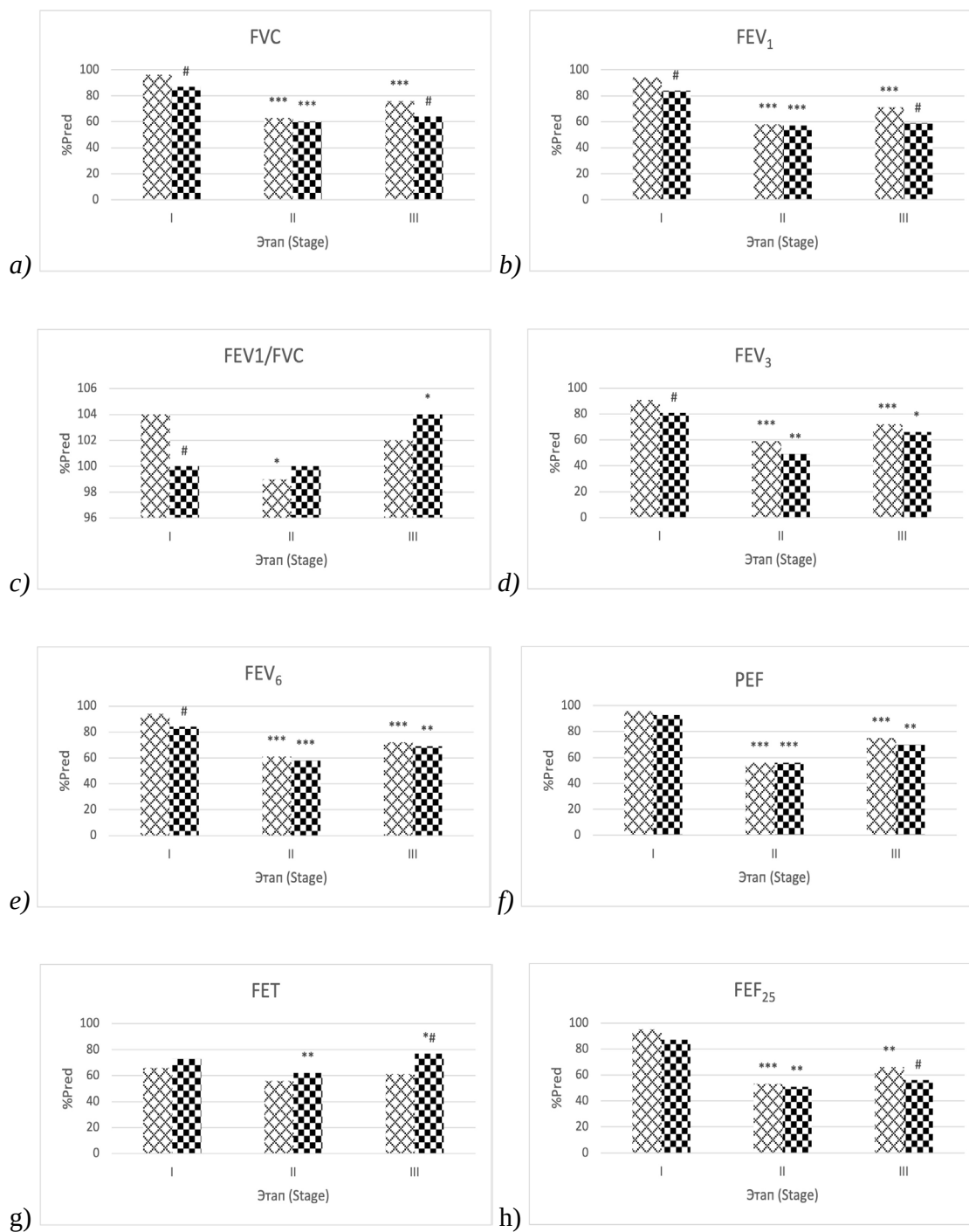


Рис. 1. (a-f) Динамика показателей эхокардиографии у пациентов I и II группы на всех этапах исследования. □ – группа I; ▣ – группа II. Внутригрупповые различия: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; # – наличие межгрупповых различий

Fig. 1. (a-f) Dynamics of echocardiography indicators in patients of group I and II at all stages of the study. □ – group I; ▣ – group II. Intra-group differences: * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001; # – the presence of intergroup differences

На II этапе спирометрические показатели обеих групп снижались по сравнению с результатами до оперативного вмешательства ($p < 0,05$). Причем

выявлено снижение как объемных, так и скоростных показателей (рис. 2). Значимых различий между группами не обнаружено ($p > 0,05$).



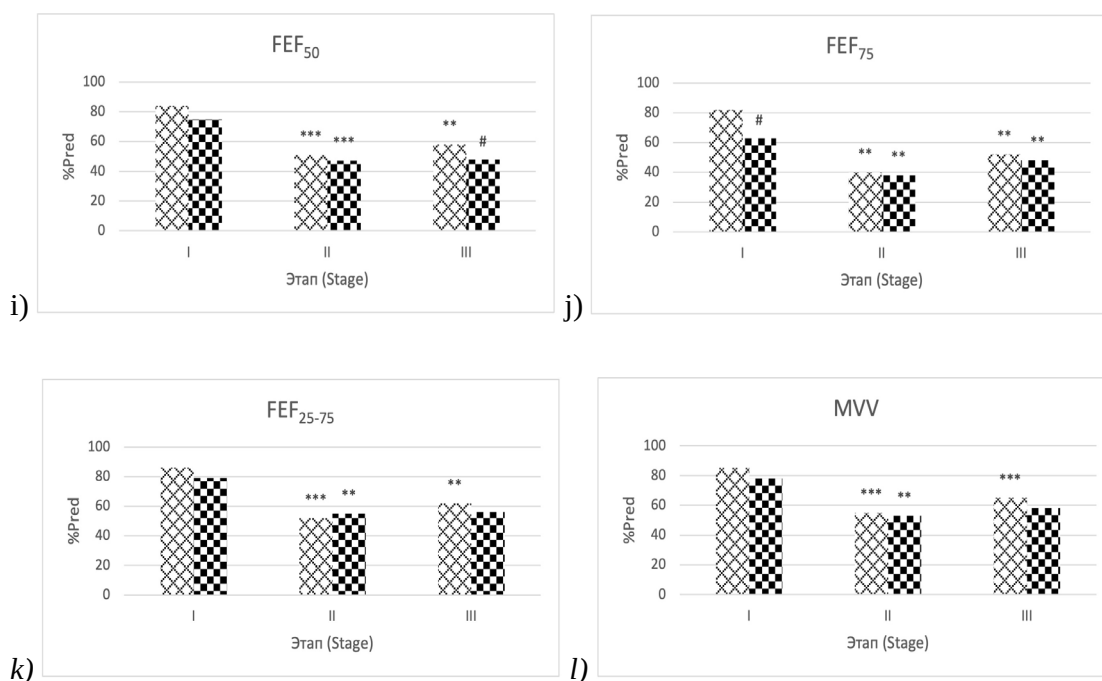


Рис. 2. (а-л) Динамика показателей спирометрии (%Pred) у пациентов I и II группы на всех этапах исследования на фоне конвенциональной респираторной реабилитации. □ – группа I; ▣ – группа II. Внутригрупповые различия: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; # – наличие межгрупповых различий.

Fig. 2. (a-l) Dynamics of spirometry indicators (%Pred) in patients of group I and II at all stages of the study against the background of conventional respiratory rehabilitation. □ – group I; ▣ – group II. Intra-group differences: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; # – the presence of intergroup differences.

Показатели ЭХО-КГ на 2-е сутки после операции (II этап) снижались в обеих группах. В группе II установлено выраженное уменьшение объемных показателей ЛЖ: КДО (22 %, $p = 0,012$), КСО (24 %, $p = 0,006$) и УО (20 %, $p = 0,014$). Кроме того, наблюдались межгрупповые различия показателей ФВ ($p < 0,001$), КСР ($p = 0,001$) и КСО ($p = 0,006$) (рис. 1).

В ходе корреляционного анализа в группе II обнаружена отчетливая обратная взаимосвязь между КДО ЛЖ и скоростными показателями FEF_{25} ($r = -0,696$, $p = 0,002$) и PEF ($r = -0,700$, $p = 0,004$).

Анализ индекса десатурации (ИД) выявил во всех группах в ночное время наличие выраженных сонно-дыхательных расстройств на второй послеоперационный день. Так, в I и II группах ИД статистически значимо увеличивается в 2,1 ($p = 0,008$) и 3,4 ($p < 0,001$) раза соответственно. При этом во всех исследованных группах среднее значение SpO_2 в течение сна более 90 %.

Оценка гидробаланса с помощью интегральной реовазографии на 2–3 сутки после операции показала, что в I и II группах объем общей жидкости (ООЖ) и внеклеточной жидкости (ОВЖ) увеличивается на 21 % ($p = 0,038$), 27 % ($p = 0,026$) и 29 % ($p = 0,014$), 36 % ($p < 0,001$) соответственно.

На III этапе у пациентов группы II не обнаружено статистически значимой положительной динамики по большинству исследуемых показателей спирометрии. В то же время в группе I динамика отмечалась практически по всему спектру анализируемых показателей ($p < 0,05$) (рис. 2). Также обнаружены межгрупповые различия как по объемным (FVC: 15,7 % [$p = 0,031$] и FEV_1 : 16,9 % [$p = 0,012$]), так и по скоростным показателям спирометрии (FEF_{25} : 15,1 % [$p = 0,009$]); FEF_{50} : 18,9 % [$p < 0,001$] и FET: 20,7 % [$p < 0,001$]).

По данным ЭХО-КГ к моменту выписки из стационара в группе I происходит постепенное

уменьшение линейных размеров ЛЖ. В группе II показатели ЭХО-КГ с момента операции практически не изменялись. Также обнаружены межгрупповые различия в линейных размерах и объемных показателях ЛЖ (рис. 1).

Корреляционный анализ данных III этапа исследования выявил в группе II обратную взаимосвязь между восстановлением показателя FEF_{25} и значениями КДО ($r = -0,689$, $p = 0,024$), КСО ($r = -0,684$, $p = 0,005$), а также между PEF и КСР ($r = -0,669$, $p = 0,049$) (рис. 3).

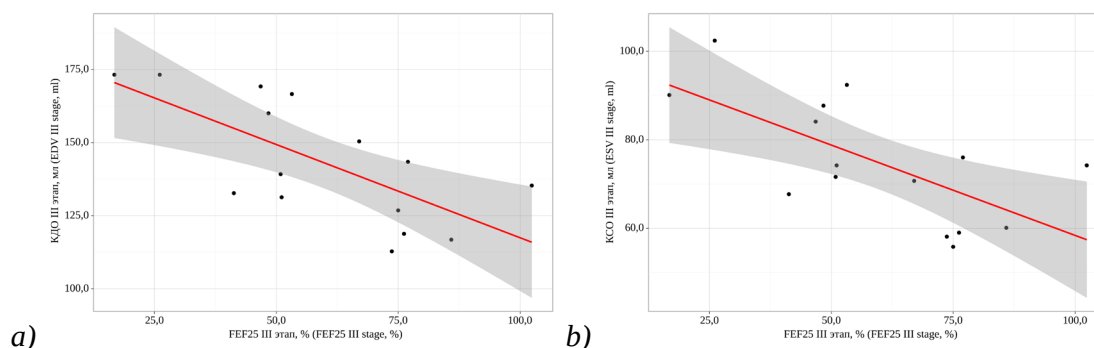


Рис. 3. (a–b) Графики регрессионных функций, характеризующие зависимость показателя FEF_{25} (%Pred) от значений: а) КДО и б) КСО в группе II на III этапе исследования.

Fig. 3. (a–b) Graphs of regression functions characterizing the dependence of the FEF_{25} indicator (%Pred) on the values of: a) EDV and b) ESV in the group II at the III stage of the study.

На 10–12 послеоперационный день ИД в I группе достигает дооперационного уровня, тогда как во II группе этот показатель остается повышенным в 1,56 раза ($p = 0,006$). При выписке у пациентов I группы восстанавливается ООЖ и ОВЖ, тогда как во II группе ОВЖ сохраняется повышенным на 23 % ($p = 0,022$).

Установлено, что в обеих группах изучаемые показатели ФВД не вернулись к своим дооперационным значениям к моменту выписки из стационара как по объемным, так и по скоростным показателям.

Таким образом, анализ результатов исследования показал, что в дооперационном периоде у пациентов с ПИАЛЖ наблюдается снижение объемно-скоростных показателей спирометрии, что, вероятно, обусловлено нарушением системной гемодинамики и развитием ХСН в результате формирования аневризмы левого желудочка. Влияние внутрисердечной гемодинамики на показатели респираторной системы пациентов после ГРЛЖ на II и III этапах исследования также подтверждается наличием обратных корреляционных связей между

объемными, а также линейными характеристиками ЛЖ и скоростными показателями спирометрии у пациентов после ГРЛЖ ($p < 0,05$).

У пациентов обеих групп на 2-е сутки после операции наблюдалось значительное снижение как объемных, так и скоростных показателей ФВД. Причем у пациентов после АКШ снижение было более выраженным, что, очевидно, связано с более высоким исходным уровнем респираторных характеристик в данной группе. Снижение FVC, FEV_1 свидетельствует о рестриктивных нарушениях на 2–3 сутки после операции. Данный характер респираторных нарушений, очевидно, обусловлен увеличением объема внеклеточной жидкости и снижением комплаенса легочной ткани (Magnussen et al., 2017). Кроме того, уменьшение объемных показателей спирометрии является предиктором возникновения воспалительных процессов в легких (Mannino et al., 2003).

В нашем исследовании результаты восстановления респираторных показателей у пациентов после ГРЛЖ к моменту выписки хуже, чем в группе после

АКШ, как по объемным (FVC: 64 % от ожидаемого против 76 % у АКШ), так и по скоростным показателям (FEF₂₅: 56 % от ожидаемого против 66 % у АКШ). Анализ скоростных показателей воздушного потока перед выпиской показал, что во II-й группе присутствуют более выраженные нарушения проходимости на уровне проксимальных и средних отделов бронхиального дерева. Так, во II группе FEF₂₅ и FEF₅₀ на 15,1 % ($p=0,009$) и 18,9 % ($p<0,001$) меньше, чем в I группе. Выявленные изменения в значительной мере могут быть обусловлены как обструктивными нарушениями, так и сниженным мукоцилиарным клиренсом (Баздырев и др., 2017b), и сохраняющейся кардиальной дисфункцией (Georgiopoulou et al., 2015), так как с момента реконструкции ЛЖ положительная динамика в объемных и линейных показателях ЭХО-КГ в данной группе отсутствовала. Также на восстановление дыхательной функции пациентов с ПИАЛЖ могут влиять более продолжительные этапы хирургического (Баздырев, 2017) и реанимационного лечения (Давидов и др., 2016).

Исходя из результатов исследования видно, что курса конвенциональной респираторной реабилитации длительностью 10–12 дней недостаточно для полного восстановления легочной функции пациентов не только после ГРЛЖ, но и после АКШ. Похожие результаты находят свое отражение в ряде научных работ (Johnson et al., 1995; Westerdahl et al., 2001; Алшибая и др., 2018). Однако стоит учитывать, что параметры ФВД могут не возвращаться к исходным значениям в течение трех (Shenkman et al., 1997) и даже шести недель (van Belle et al., 1992) после операции. Таким образом, у пациентов с сохраняющимся риском развития респираторных осложнений необходимо продолжать восстановительное лечение в рамках второго этапа реабилитации.

Выводы

Проведенные исследования показали, что у пациентов после ГРЛЖ выявлено более выраженное снижение оксигенации, которое обусловлено как нарушением проходимости на уровне проксималь-

ных и средних бронхов, так и рестриктивными нарушениями, связанными с увеличением объема внеклеточной жидкости. В значительной мере это является патогенетической основой развития респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Поэтому данная группа пациентов нуждается в индивидуальной программе респираторной реабилитации, направленной на эффективное восстановление как обструктивных, так и рестриктивных нарушений.

Библиографический список

1. Алшибая М.М., Мамалыга М.Л., Лобачева Г.В. Эффективность респираторных методов РЕР-терапии и вибрационной РЕР-терапии после аортокоронарного шунтирования // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2018. Т. 60. № 6. С. 477–482. doi: 10.24022/0236–2791–201860–6–477–482.
2. Баздырев Е.Д. Дисфункция респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового проведения коронарного шунтирования // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017. Т. 6. № 2. С. 65–78. doi: 10.17802/2306–1278–2017–2–65–78.
3. Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А., Слепнина Ю.С., Барбараи О.Л. Кардиореспираторные послеоперационные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового коронарного шунтирования: связь с функцией легких // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017. Т. 21. № 2. С. 85–97. doi: 10.21688–1681–3472–2017–2–85–97.
4. Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А., Слепнина Ю.С., Барбараи О.Л. Нарушение респираторной функции легких у пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановым проведением коронарного шунтирования // Сибирское медицинское обозрение. 2017. № 2 (104). С. 77–84. doi: 10.20333/2500136–2017–2–77–84.
5. Давидов Н.Р., Виноградов О.И., Гороховатский Ю.И., Кузнецов А.Н. Полиневропатия критических состояний: причины, диагностика, подходы к лечению и профилактике // Неврологический журнал. 2016. № 1 (21). С. 48–55. doi: 10.18821/1560–9545–2016–21–1–48–55.
6. Российское респираторное общество Спирометрия: методическое руководство // Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_18_02_2022_extEd.pdf?t=1 (дата обращения: 22.09.2022).
7. Georgiopoulou V.V., Deka A., Li S., Niazi A.A., Farooq K., Kalogeropoulos A.P., et al. Pulmonary function testing and outcomes in subjects with heart failure listed for heart transplantation // Respiratory Care. 2015. V. 60. № 5. P. 731–739. doi: 10.4187/respcare.03709.
8. Johnson D., Kelm C., To T., Hurst T., Naik C., Gulka I., et al. Postoperative physical therapy after coronary artery bypass surgery. // American journal of respiratory and critical care medicine. 1995. V. 152. № 3. P. 953–958. doi: 10.1164/ajrccm.152.3.7663809.

9. Magnussen H., Canepa M., Zambito P.E., Brusasco V., Meinertz T., Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? // *European Journal of Heart Failure*. 2017. V. 19. № 10. P. 1222–1229. doi: 10.1002/ejhf.946.
10. Mannino D. M., Ford E.S., Redd S.C. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination // *The American journal of medicine*. 2003. V. 114. № 9. P. 758–762. doi: 10.1016/S0002-9343(03)00185-2.
11. Melenovsky V., Andersen M.J., Andress K., Reddy Y.N., Borlaug B.A. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications // *European Journal of Heart Failure*. 2015. V. 17. № 11. P. 1161–1171. doi: 10.1002/ejhf.417.
12. Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A., Canaday B., Finstuen J.A., Foster M.C., et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography // *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019. V. 32. № 1. P. 1–64. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
13. Shenkman Z., Shir Y., Weiss Y.G., Bleiberg B., Gross D. The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1997. V. 41. № 9. P. 1193–1199. doi: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04865.x.
14. Sui, Y., Teng, S., Qian, J., Zhao, Z., Zhang, Q., Wu, Y. Treatment outcomes and therapeutic evaluations of patients with left ventricular aneurysm // *Journal of international medical research*. 2019. V. 47. № 1. P. 244–251. doi: 10.1177/0300060518800127.
15. Tikiz H., Atak R., Balbay Y., Genç Y., Kütük E. Left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: clinical and angiographic determinants in 809 patients // *International Journal of Cardiology*. 2002. V. 82. № 1. P. 7–14. doi: 10.1016/S0167-5273(01)00598-8.
16. Vallabhajosyula S., Kanwar S., Aung H., Cheungpasitporn W., Raphael C.E., Gulati R., et al. Temporal Trends and Outcomes of Left Ventricular Aneurysm After Acute Myocardial Infarction // *The American Journal of Cardiology*. 2020. V. 133. P. 32–38. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.043.
17. van Belle A.F., Wesseling G.J., Penn O.C.K.M., Wouters E.F.M. Postoperative pulmonary function abnormalities after coronary artery bypass surgery // *Respiratory Medicine*. 1992. V. 86. № 3. P. 195–199. doi: 10.1016/S0954-6111(06)80054-5.
18. Westerdahl E., Lindmark B., Almgren S.-O., Tenling A. Chest physiotherapy after coronary artery bypass graft surgery—a comparison of three different deep breathing techniques // *Journal of rehabilitation medicine*. 2001. V. 33. № 2. P. 79–84. doi: 10.1080/165019701750098920.
19. Magnussen H., Canepa M., Zambito P.E., Brusasco V., Meinertz T., Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? // *European Journal of Heart Failure*. 2017;6(2), 65–78. doi: 10.17802/2306-1278-2017-2-65-78. [In Russian].
20. Bazdyrev ED, Polikutina OM, Kalichenko N A, Slepynina YS, Barbarash OL. Cardiorespiratory complications after coronary artery bypass grafting. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*, 2017;21(2), 85–97. DOI: 10.21688-1681-3472-2017-2-85-97. [In Russian].
21. Bazdyrev ED, Polikutina OM, Kalichenko NA, Slepynina YS, Barbarash OL. Disorders of respiratory function of lungs in patients with ischemic heart disease before planning coronary bypass grafting. *Siberian Medical Review*. 2017b; 2(104):77–84. doi: 10.20333/2500136-2017-2-77-84. [In Russian].
22. Davidov NR, Vinogradov OI, Gorokhovatsky YuI, Kuznetsov AN. Polyneuropathy of critical conditions: causes, diagnosis, management and preventive approaches. *Neurological journal*. 2016;21(1):48–55. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-48-55. [In Russian].
23. Georgiopoulou VV, Deka A, Li S, Niazi AA, Farooq K, Ilexopoulos D. (). Pulmonary function testing and outcomes in subjects with heart failure listed for heart transplantation. *Respiratory Care*. 2015;60(5):731–739. doi: 10.4187/respcare.03709.
24. Johnson D, Kelm C, To T, Hurst T, Naik C, Mayers I. Postoperative physical therapy after coronary artery bypass surgery. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;152(3):953–958. doi: 10.1164/ajrccm.152.3.7663809.
25. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. (). What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(10):1222–1229. doi: 10.1002/ejhf.946.
26. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *The American Journal of Medicine*. 2003;114(9):758–762. doi: 10.1016/S0002-9343(03)00185-2.
27. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, Reddy YN, Borlaug BA. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(11):1161–1171. doi: 10.1002/ejhf.417.
28. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Velazquez EJ. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1–64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
29. Russian respiratory society. Spirometry: a methodological guide. [Accessed 2022 Sep 22]. Available from: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_18_02_2022_extEd.pdf?t=1. [In Russian].
30. Shenkman Z, Shir Y, Weiss YG, Bleiberg B, Gross D. The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1997;41(9):1193–1199. doi: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04865.x.
31. Sui Y, Teng S, Qian J, Zhao Z, Zhang Q, Wu Y. Treatment outcomes and therapeutic evaluations of patients with left ventricular aneurysm. *J Int Med Res*. 2019;47(1):244–251. doi: 10.1177/0300060518800127.
32. Tikiz H, Atak R, Balbay Y, Genç Y, Kütük E. Left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: clinical and

References

1. Alshibaya MM, Mamalyga ML, Lobacheva GV. The effectiveness of respiratory methods of PEP-therapy and vibrational PEP-therapy after coronary artery bypass grafting. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;60(6):477–482. doi: 10.24022/0236-2791-201860-6-477-482. [In Russian].
2. Bazdyrev E D. Dysfunction of the respiratory system in patients with coronary artery disease after planned coronary artery bypass

- surgery. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2017;6(2), 65–78. doi: 10.17802/2306-1278-2017-2-65-78. [In Russian].
3. Bazdyrev ED, Polikutina OM, Kalichenko N A, Slepynina YS, Barbarash OL. Cardiorespiratory complications after coronary artery bypass grafting. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*, 2017;21(2), 85–97. DOI: 10.21688-1681-3472-2017-2-85-97. [In Russian].
4. Bazdyrev ED, Polikutina OM, Kalichenko NA, Slepynina YS, Barbarash OL. Disorders of respiratory function of lungs in patients with ischemic heart disease before planning coronary bypass grafting. *Siberian Medical Review*. 2017b; 2(104):77–84. doi: 10.20333/2500136-2017-2-77-84. [In Russian].
5. Davidov NR, Vinogradov OI, Gorokhovatsky YuI, Kuznetsov AN. Polyneuropathy of critical conditions: causes, diagnosis, management and preventive approaches. *Neurological journal*. 2016;21(1):48–55. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-48-55. [In Russian].
6. Georgiopoulou VV, Deka A, Li S, Niazi AA, Farooq K, Ilexopoulos D. (). Pulmonary function testing and outcomes in subjects with heart failure listed for heart transplantation. *Respiratory Care*. 2015;60(5):731–739. doi: 10.4187/respcare.03709.
7. Johnson D, Kelm C, To T, Hurst T, Naik C, Mayers I. Postoperative physical therapy after coronary artery bypass surgery. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;152(3):953–958. doi: 10.1164/ajrccm.152.3.7663809.
8. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. (). What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(10):1222–1229. doi: 10.1002/ejhf.946.
9. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *The American Journal of Medicine*. 2003;114(9):758–762. doi: 10.1016/S0002-9343(03)00185-2.
10. Melenovsky V, Andersen MJ, Andress K, Reddy YN, Borlaug BA. Lung congestion in chronic heart failure: haemodynamic, clinical, and prognostic implications. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(11):1161–1171. doi: 10.1002/ejhf.417.
11. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Velazquez EJ. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1–64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
12. Russian respiratory society. Spirometry: a methodological guide. [Accessed 2022 Sep 22]. Available from: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_18_02_2022_extEd.pdf?t=1. [In Russian].
13. Shenkman Z, Shir Y, Weiss YG, Bleiberg B, Gross D. The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1997;41(9):1193–1199. doi: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04865.x.
14. Sui Y, Teng S, Qian J, Zhao Z, Zhang Q, Wu Y. Treatment outcomes and therapeutic evaluations of patients with left ventricular aneurysm. *J Int Med Res*. 2019;47(1):244–251. doi: 10.1177/0300060518800127.
15. Tikiz H, Atak R, Balbay Y, Genç Y, Kütük E. Left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: clinical and

angiographic determinants in 809 patients. *International Journal of Cardiology*. 2002;82(1):7–14. doi: 10.1016/S0167-5273(01)00598-8.

16. Vallabhajosyula S, Kanwar S, Aung H, Cheungpasitporn W, Raphael CE, Gulati R, Singh M. Temporal Trends and Outcomes of Left Ventricular Aneurysm After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2020;133:32–38. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.07.043.

17. van Belle AF, Wesseling GJ, Penn OC, Wouters EF. Postoperative pulmonary function abnormalities after coronary

artery bypass surgery. *Respir Med*. 1992;86(3):195–9. doi: 10.1016/S0954-6111(06)80054-5.

18. Westerdahl E, Lindmark B, Almgren SO, Tenling A. Chest physiotherapy after coronary artery bypass graft surgery — a comparison of three different deep breathing techniques. *J Rehabil Med*. 2003;33(2):79–84. doi: 10.1080/165019701750098920.

Ответственный за переписку: Лобачева Галина Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева МЗ РФ, Российская Федерация, 121552, г. Москва, Рублевское шоссе 135, E-mail: gvlobacheva@bakulev.ru

Лобачева Г.В. ORCID 0000-0002-6024-0191

Алшибая М.М. ORCID 0000-0002-8003-5523

Мамалыга М.М. ORCID 0000-0001-9605-254X

Затенко М.А. ORCID 0000-0003-3767-6293

Данилов С.А. ORCID 0000-0002-0525-2069

Арзуманян М.А. ORCID 0000-0002-4309-7899

Corresponding author: G.V. Lobacheva — MD, PhD, professor, Head of the Resuscitation and intensive care department, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russian Federation, 121552, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, Russian Federation. E-mail: gvlobacheva@bakulev.ru

Lobacheva G.V. ORCID 0000-0002-6024-0191

Alshibaya M.M. ORCID 0000-0002-8003-5523

Mamalyga M.L. ORCID 0000-0001-9605-254X











Zatenko M.A. ORCID 0000-0003-3767-6293

Danilov S.A. ORCID 0000-0002-0525-2069

Arzumanyan M.A. ORCID 0000-0002-4309-7899

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-2-195-206
EDN ZYUJRECLINICAL CASE
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Key role of histological and PCR studies in the differential diagnosis of heart valve disease in Takayasu's arteritis, infective endocarditis and myxomatous degeneration

Alexandra S. Pisaryuk¹ , Elizaveta O. Kotova¹ ✉, Alexandra Yu. Moiseeva¹ ,
Elvira A. Domonova² , Natalia S. Tsimbalist¹ , Imad Meray¹ , Ayten F. Safarova¹ ,
Tatiana G. Bogdanova¹ , Natalia E. Tolokonnikova¹ , Zhanna D. Kobalava¹ 

¹ City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russian Federation

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

✉ kotova_eo@pfur.ru

Abstract. Aortic valve lesion is a common cardiopathy, which may have very diverse causes, from degenerative, congenital and infectious diseases to autoimmune conditions. We present a rare case of Takayasu arteritis and severe heart lesion due to the myxomatous degeneration of the aortic and mitral valve cusps associated with the development of infectious endocarditis (IE) complicated by abscess, fistula, valve perforation and recurrent acute decompensated heart failure in a young female patient. A combined use of histopathological and PCR analyses of valve tissues was critically important for differential diagnosis of the valve lesions, as it made it possible to identify the true cause of the structural cardiopathy associated with myxomatous degeneration and a prior IE. The presence of Takayasu arteritis has played an indirect though apparently decisive role by creating conditions for the development of immunosuppression and determining the disease severity and progression rate.

Keywords: infective endocarditis, Takayasu arteritis, aortic insufficiency, PCR-test, myxomatous degeneration, histopathologic examination, Duke criteria

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Pisaryuk A.S. — study conception and study design, search for literature sources, writing — original draft, editing, drawing up tables, creating pictures, final manuscript approval; Kotova E.O. — study conception and study design,

© Pisaryuk A.S., Kotova E.O., Moiseeva A.Yu., Domonova E.A., Tsimbalist N.S., Meray I., Safarova A.F., Bogdanova T.G., Tolokonnikova N.E., Kobalava Z.D., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

search for literature sources, writing — original draft, editing; Moiseeva A. Yu. — search for literature sources, writing — original draft; Domonova E.A. — data processing collection and processing of materials, performing molecular biological research; Tsimbalist N.S. — data processing collection and processing of materials, performing a histological examination; Meray I.A. — writing — original draft, editing; Safarova A.F. — ultrasound examination of the heart diagnostics; Bogdanova T.G. — writing original draft, editing; Tolokonnikova N.E. — writing original draft, editing; Kobalava Zh.D. — study conception and study design, editing. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. The patient provided informed voluntary consent for personal data processing and publication.

Received 23.03.2023. Accepted 24.04.2023

For citation: Pisaryuk AS, Kotova EO, Moiseeva AYu, Domonova EA, Tsimbalist NS, Meray I, Safarova AF, Bogdanova TG, Tolokonnikova NE, Kobalava ZD. Key role of histological and PCR studies in the differential diagnosis of heart valve disease in Takayasu's arteritis, infective endocarditis and myxomatous degeneration. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(2):195—206. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-195-206

Introduction

Takayasu arteritis (TA) is an inflammatory disease of unknown etiology and affects the aorta, its branches and the pulmonary arteries [1]. By involving the aortic root and the heart valves, arteritis can lead to the development of aortic regurgitation (AR). The possible causes of valve insufficiency include aortic root dilation, recurrent inflammation, and development of aortic valve defect. The literature describes cases where TA could be misdiagnosed as infectious endocarditis (IE) [2]. Also, a long-term immunosuppressive therapy for TA may be a predisposing factor of IE [3]. There have been no earlier reports of a single case combining IE and TA.

IE remains a serious disease with a high fatality rate, that can severely damage heart valves [4, 5]. In the developed countries, despite the decreasing risk factors, such as chronic rheumatic and uncorrected congenital cardiac diseases, the incident of IE is increasing, which is associated with the use of intracardiac devices, medical interventions and hemodialysis, as well as degenerative changes in the heart valves [4, 5]. As concerns the latter, the most common factor predisposing to IE is valve cusp calcification and, somewhat less common, myxomatous degeneration of valve cusps [4, 5].

Objective: to present a clinical case of TA in a female patient with a history of IE associated with degenerative heart defect and to demonstrate the key role of histopathologic and PCR findings in the differential diagnosis of valve lesion genesis.

Clinical description

A 22-year-old female, Asian, no bad habits. Absent pulse in the left arm was first noted at the age of 16, no further examinations or treatment followed. In February 2019 (21 yrs), the patient had tonsillitis and received antibiotic therapy (ABT) (amoxiclav 1500 mg/day). In May 2019, she presented with subfebrile fever, complaints of difficult, painful urination (*Klebsiella spp.* growth in urine), and was administered ABT (ciprofloxacin 1000 mg/day). Since early June 2019, the patient began complaining of shortness of breath, cough, and decreased exercise tolerance. Computed tomography (CT) of the chest found no abnormalities, echocardiography (echo) diagnosed a partial tear of the right coronary cusp of the aortic valve (AV) with severe aortic regurgitation (AR). The patient refused the proposed surgical

treatment. In July 2019, a repeated echo revealed not only the separation of the right coronary cusp of AV but also moderate insufficiency of the mitral (MV) and tricuspid valves (TV) with dilated left heart chambers and right atrium, and pulmonary hypertension. Other findings included pericardial effusion and fluid

accumulation in both pleural cavities (600ml on the right side, 570ml on the left side). Ultrasound of the extracranial brachiocephalic arteries showed a significantly increased intima-media thickness and stenosis of the common carotid artery on both sides, and of the subclavian artery on the left.

Patient Zh., female, 22 yrs, Asian, w/o bad habits. BMI 17.2 kg/m²

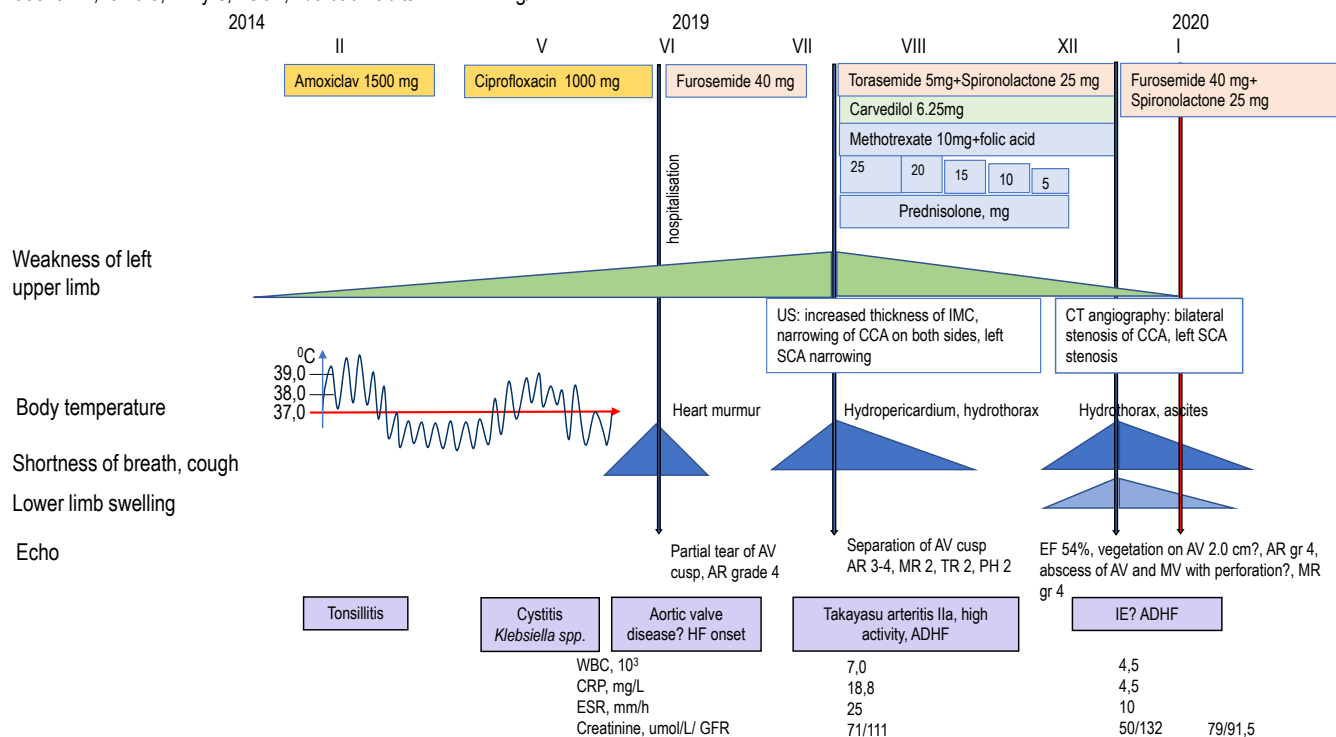


Fig. 1. Diagram of disease development and management. Echo – echocardiography; AV – aortic valve; AR – aortic regurgitation; CH – heart failure; C-RP – C-reactive protein; ESR – erythrocyte sedimentation rate; GFR – glomerular filtration rate calculated by the CKD-EPI formula; USDG – ultrasound vascular Dopplerography; CIM – intima complex-media; CCA – common carotid artery; SCA – subclavian artery; MR – mitral regurgitation, TR – tricuspid regurgitation; PH – pulmonary hypertension; ADHF – acute decompensation of chronic heart failure; CT – computed tomography; EF – ejection fraction; MV – mitral valve; IE – infectious endocarditis.

Blood tests showed a moderate inflammatory reaction [WBC 7.0 (4–9×10⁹/L), CRP 18.8 (0–5 mg/L), ESR 25 (2–15 mm/h)] and mild anemia [Hb 111 (120–160 g/L)]. The results of blood chemistry, coagulation tests and urinalysis were within normal.

The main diagnostic concept was a cardiac valve disease due to type IIa TA with involvement of the common carotid arteries, the trunk of the right pulmonary artery and the ascending aorta, with the

development of severe aortic insufficiency and right coronary cusp separation, which resulted in left heart and right atrium dilation and the development of moderate MR and TR, pulmonary hypertension and, later, to NYHA class III heart failure.

The prescribed treatment included: methotrexate 10mg per week, folic acid 3 mg per week, prednisolone 25 mg/day, carvedilol 6.25mg/day, acetylsalicylic acid 75 mg/ day, torasemide 5mg/day, spironolactone

25 mg/day, omeprazole 20 mg/day. The therapy improved the symptoms: shortness of breath decreased, whereas tolerance to physical exertion increased. After discharge, the patient continued taking the same medications, gradually reducing the prednisolone dose from 15 mg until complete withdrawal, by 2.5 mg every 4 weeks.

In December 2019, heart failure symptoms recurred with progression, and in early January 2020 the patient was hospitalized with complaints of severe shortness of breath on minimal physical exertion, abdominal enlargement, lower limb swelling.

On physical exam, the patient's condition was severe, the skin and visible mucous membranes pale yellowish, an orthopneic position, symmetrical edema at foot and ankle level (2+). Blunted percussion sound on both sides below the 6th — 7th rib. Harsh respiration; diffuse sibilant fine moist rales in the lower lungs. RR 29 per min. SpO₂ 90 % on unassisted spontaneous breathing. The heart percussion borders were enlarged to the left, there was an apical systolic murmur radiating to the axillary region, and a diastolic aortic murmur. The pulse was 120 bpm, rhythmic, almost undetectable on the left. BP 96/62 mmHg. The abdomen was enlarged due to ascites. The liver size according to Kurlov was 12/3x11x9 cm. The liver edge was smooth, soft and elastic. The spleen was not palpable.

Blood tests: no signs of inflammation [leukocytes $4.5 \times 10^9/L$, CRP 4.5 mg/L, ESR 10 mm/h], hypocoagulation [prothrombin time 24.1 (9.4–12.5 s), prothrombin index 35 (70–140 %), INR 2.17 (0.9–1.3 IU/mL)], mild anemia [Hb 101 g/L], increased D-dimer [447 (0–250 ng/mL)], hyperbilirubinemia [total bilirubin 44 (3–21 mmol/L), direct bilirubin 23 (0–3.4 mmol/L)], hypoalbuminemia [30 (35–52 g/L)], labile renal function [creatinine 50–79 (45–84 mmol/L), GFR_{CKD-EPI} 132–91,85 (90–140 mL/min)].

ECG: right EHA deviation, sinus tachycardia with HR 120 bpm, ST segment on the isoline. Echo: LV EF 54 %, vegetation on the aortic cusp 1.2 x 2.0 cm (Fig. 2), severe aortic insufficiency, an open abscess of the aortic root with a fistula between the aortic root and the right ventricular outflow track (Fig. 3), an open abscess of the MV anterior cusp with a developed perforation, severe insufficiency of the MV (Fig. 4). Dilation of left and

right atria, moderate tricuspid valve insufficiency, stage 2 pulmonary hypertension, fluid in both pleural cavities.

Triplex ultrasound scan of head and neck great vessels: a concentric thickening of the left common carotid artery intima-media, with a hemodynamically significant increase in the blood flow (Fig. 5), stenosis of the distal part of the left subclavian artery, signs of blood flow disturbance the internal jugular vein. CT angiography of the aorta with trunk branches showed similar changes (Fig. 6).

The TA activity according to BVAS was 1, that did not require specific treatment before cardiac surgery.

Treatment

Oxygen therapy, furosemide 40 mg/day intravenously, spironolactone 25 mg/day, enoxaparin sodium 4000 anti-Xa IU 0.4 mL/day subcutaneously, omeprazole 20 mg/day, iron sulfate 150 mg/day were prescribed. The administered therapy alleviated the signs and symptoms of heart failure.

On Day 4, the patient was transferred to a cardiac surgery hospital, where she underwent a surgery for heart valve disease. Intraoperative findings included newly revealed myxomatous changes in the AV and MV cusps, confirmed fistula between the aortic root and the right ventricular outflow track, a perforation of the MV cusp without signs of active infection. A complex cardiac surgery was performed: MV reconstruction (chordal translocation and annuloplasty), AV replacement with a mechanical prosthesis, TV pasty under artificial circulation. The postoperative period was without complications on ABT (ceftriaxone 2g/day for 8 days in the hospital and cefixime 400 mg/day for 7 days on outpatient basis).

There were difficulties in establishing the true causes of the heart valve defects. First, we discussed the potential contribution of TA into the heart disease. However, our attention was drawn to a massive destruction of the AV and MV cusps with a fistula, valve perforation, and suspected open abscesses, which is not quite common in TA. Therefore, we suspected a past IE that could have been responsible for the developed changes but, by the



Fig. 2. Vegetations on the AV cusps

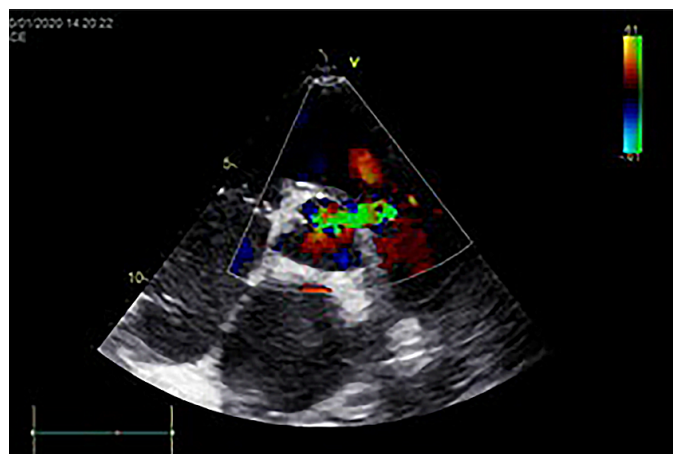


Fig. 3. An open abscess of the aortic root with a fistula between the aortic root and the right ventricular outflow track

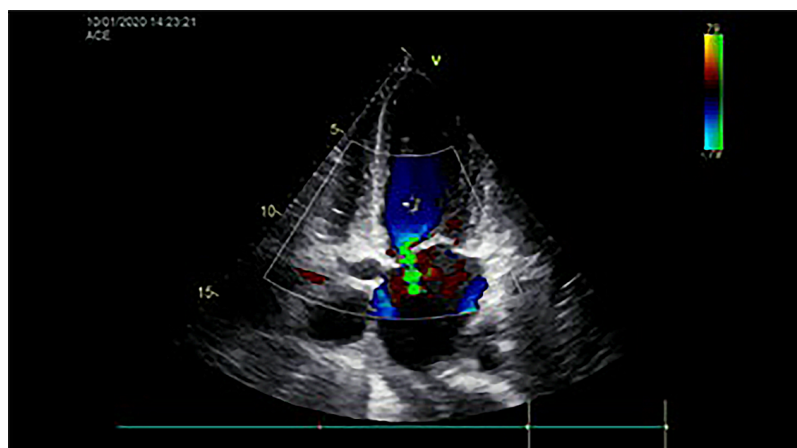


Fig. 4. Perforation of anterior cusp of mitral valve



Fig. 5. Concentric thickening of intima-media of left common carotid artery



Fig. 6. CT angiography: stenosis of common carotid and subclavian arteries on the left

time of the surgery, there were no macroscopic evidence of active infection and no history of prior IE. During the surgery we discovered the myxomatous degeneration of the mitral and aortic valve cusps. Hence, only combined histopathologic and etiologic examinations of the valve tissues could establish the exact cause of the aortic and mitral valve disease.

Microbiological examination of crushed AV and MV cusp tissue showed no microbial growth. However, a concurrent PCR-test of the valve tissue detected *Staphylococcus aureus* (MSSA). On histopathology and microscopy of valve tissue: the valve cusp consisting of mature connective tissue and fibroblasts, its surface lined with endothelial cells; the valve surface included basophilic areas, where we found bacteria (Gram-positive) on endothelial cells. Deep in the valve, there were colonies of Gram-positive basophilic bacteria, around which there were myxomatous changes in the connective tissue of the valve. Microscopy findings also included a dissection in the aortic intima and media and intramuscular layer. Some bacterial colonies and myxomatous changes in the connective tissue were also found in the dissection area. The aortic wall contained vasa vasorum without massive inflammatory infiltrate (Fig. 7).

Thus, according to the results of analyses, there were no doubts in the presence of TA without heart valve involvement (clinically and instrumentally proven, without histopathological signs of an active process). They also revealed myxomatous degeneration of the AV and MV cusps, and convincingly proved a prior IE [in accordance with the Duke pathological diagnostic criteria for IE: bacteria were visualized in the excised valve tissues; a bacterial etiologic agent was identified by two independent methods — microscopy (Gram+) and PCR (*Staphylococcus aureus* MSSA), — without histological signs of an active inflammatory process]. The Duke clinical diagnostic criteria for IE were not applied because of the then low disease activity [4, 5].

Diagnosis

Thus, the final diagnosis was formulated as follows:

Principal diagnosis: myxomatous degeneration of AV and MV valves. A prior infectious endocarditis of AV

and MV caused by *Staphylococcus aureus* (MSSA). An open abscess of AV associated with a fistula between the aortic root and the right ventricular outflow track. Severe insufficiency of AV. Perforation of MV cusp. Severe MV insufficiency. AV replacement with a mechanical prosthesis. MV reconstruction. TV plasty.

Complications: stage 2B CHF (congestive lungs, liver, edema of the lower extremities, bilateral hydrothorax, ascites), NYHA Class IV. Mild iron-deficiency anemia.

Concomitant diseases: type IIa Takayasu disease with the involvement of the brachiocephalic trunk, SCA, common carotid arteries, low disease activity (BVAS 1b).

Follow-up

On the follow-up 1.5 years after the surgery, the patient's condition was satisfactory, without symptoms of heart failure. The patient was on chronic warfarin therapy, followed by a rheumatologist, received leflunomide 20 mg as the maintenance therapy for TA.

Discussion

The presented case study, first of all, demonstrates the difficulties in the differential diagnostic search for possible mechanisms underlying the lesions of the cardiac valvular apparatus. At different stages of the disease, we considered different potential causes of valve involvement: (1) Takayasu arteritis, based on the assumption of AR development due to aortic root dilation as an outcome of recurrent inflammation of the aorta and AV tissue (not confirmed); (2) infectious endocarditis, based on the presence of specific echo findings, predisposing factors, and relevant adverse effects of immunosuppressive therapy (absolutely confirmed); (3) connective tissue diseases, e. g., myxomatous degeneration of valve cusps, severe combined involvement of AV and MV accompanied by damage to the chordal apparatus (absolutely confirmed).

TA is a chronic, idiopathic and granulomatous vasculitis affecting large arteries, mainly the aorta and its proximal branches [1]. The etiology and predisposing

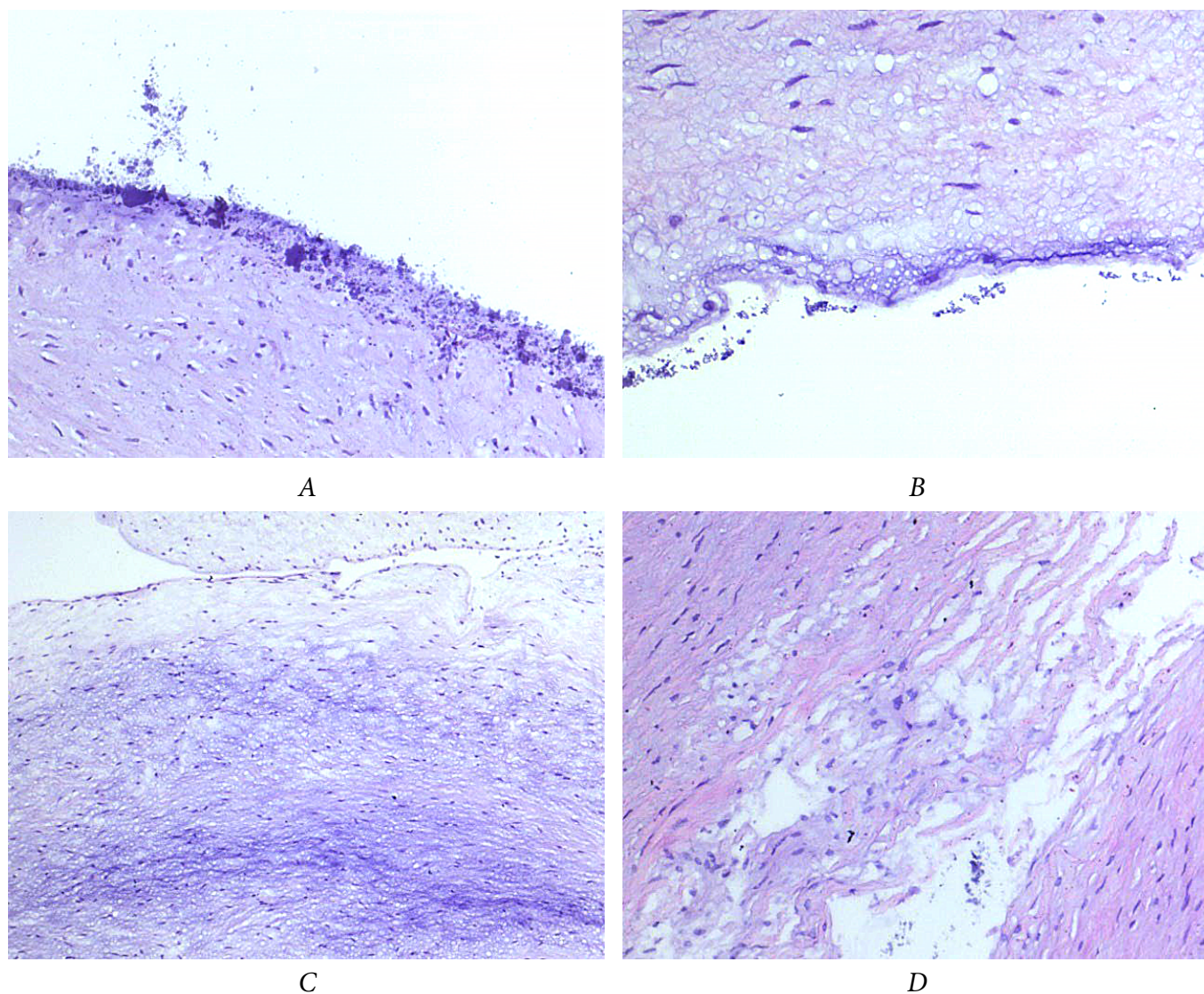


Fig. 7. Micrography. Aortic valve tissue. Hematoxylin and eosin stain (x 200). Examination of the valve (A-C) detected basophilic bacterial colonies deep in the valve, with marked basophilia (A, B), with myxomatous changes in the valve connective tissue around the bacterial colonies, without signs of active inflammation (C). No inflammatory infiltrate in the aortic wall. Dissection of aortic intima, media and intramuscular layer; bacterial colonies and myxomatous changes in the connective tissue in the dissection area (D).

factors of the disease are unknown, but studies have shown the involvement of immunological response that triggers subsets of T- and B-lymphocytes and macrophages leading to acute vascular inflammation and necrosis, causing stenosis and aneurysms [6]. TA is often found in young females of reproductive age, especially in the Asian population, with the female to male ratio

varying from 4:1 to 9:1 [7]. The presented clinical case is type IIa TA. The most common heart valve complication of TA is AR (20–44.8 %) [8], other valves are affected less frequently, e.g. the incidence of mitral regurgitation (MR) is as low as 3 % [9]. TA-associated AR is caused by AV damage, dilation of the ascending aorta and the aortic ring. As shown by genetic studies,

HLA-B*52:01 is associated with AR, while rs6871626 in IL12B determines the development and severity of AR [10]. AR increases the risk of HF, as well as the risk of adverse events in patients with HF [11] and requires surgical treatment [12].

The main clinical symptoms of TA are weakness, fever, arthralgia, hypertension, intermittent arm or leg claudication, heart diseases (heart failure, valvular or coronary heart disease), and impaired renal function [13, 14]. Some of them were clearly observed in the presented clinical case, and the diagnosis of TA was not in doubt. However, laboratory findings are usually non-specific in TA. Treatment of active TA is mainly based on glucocorticosteroids (GCS) [15, 16], and it was successfully administered to the patient to achieve a complete TA remission.

TA can be misdiagnosed as IE due to similar clinical symptoms (heart murmur, fever) in the active phase of the disease [2]. Moreover, TA itself may predispose to IE [3]. In the presented case, the severity of the AV lesion combined with the MV and TV involvement, as well as gross structural changes (fistula, perforation, AV and MV abscesses) could not be fully explained by the presence of TA. Therefore, we considered a contribution of another disease, e.g. IE, to the heart damage. The peculiarity of the presented case is that IE and TA proceeded apparently simultaneously. In the first place, one should discuss the predisposing factors for IE, such as immunosuppression on methotrexate and GCS, which apparently not only promoted the IE development — most likely at one of the stages of treatment of acute TA — but also determined the severity of valve damage.

IE has a high mortality rate, it can cause severe damage to the heart valves [4, 5]. Degenerative valve disease is currently the most common predisposing factor for IE in the developed countries. It is followed by much less common congenital uncorrected defects and chronic rheumatic disease [4, 5]. The diagnosis of IE is normally established based on the Duke clinical and pathological criteria [4, 5]. In this clinical case, however, the patient presented no clinical or laboratory signs of active infectious process, no microbial growth in blood culture, so the use of clinical criteria was not

possible. It could only be about the sequelae of a prior IE, and in such cases the diagnosis can be confirmed by histopathology of excised valve tissues that can detect inflammatory infiltration and evaluate its cell composition, reveal mucoid degeneration, accumulation of fibrin, and microbial colonies [17]. It should be noted that histopathology of biopsy material is also important for confirming the TA diagnosis and activity, although a clinical and laboratory remission of TA may be inconsistent with the presence of inflammatory changes in the arterial wall [18].

The severe hemodynamically and clinically significant changes in the patient's cardiac valve apparatus had necessitated surgical treatment followed by histopathological, microbiological and PCR examinations of tissues. Based on the histopathological findings, the leading cause of valve damage in this patient was myxomatous degeneration of AV and MV, without signs of AV involvement with aortic arteritis. In addition, both valves were affected by bacterial infection which had led to the formation of an aortic root to right ventricle fistula, and a perforation of the anterior leaflet of the MV. All these factors combined caused the heart failure. Thus, only histopathological examination helped establish the true genesis of the valve damage. ABT was not administered because of the absence of specific markers of active inflammation around the bacterial clumps in the valve tissue; and IE was considered as a prior disease, inactive at the time of surgery. Therefore was not possible to establish the exact etiology based on the microbiological examinations of either blood or resected valve tissue, despite the microscopic findings of bacterial clumps. The TA activity was considered low; hence no immunosuppressive therapy was administered.

Some foreign publications support the diagnostic value of PCR analyses of excised valve tissues in the etiological diagnosis of IE [19, 20]. However, in some cases — in the absence of clinical, laboratory or echo evidence of active IE, — the presence of bacterial genetic material (nucleic acids) in valve tissue indicates not only the persistence of viable bacteria, but also allows a retrospective diagnosis of a prior IE infection [21]. Therefore, the PCR finding of *Staphylococcus aureus* (MSSA) in the present clinical

case does not contradict the concept of a prior IE, but rather demonstrates the feasibility to establish the exact etiological relation of pathogen in retrospect and proves the relationship between the aggressive valve damage and IE.

This clinical case has highlighted the following important therapeutic issues: timely referral of a patient with severe multivalvular disease for surgical treatment; the specifics of surgical treatment in a patient with TA, based on disease activity; risks of immunosuppressive therapy in patients with IE.

The patient underwent AV replacement with a mechanical valve prosthesis. Noteworthy is that surgery in patients with active TA is difficult because one has to operate on loose and inflamed tissues, which can cause the development of a paravalvular fistula and other complications [22]. In view of the above, patients should be given adequate anti-inflammatory therapy until morphological remission, and only then should they undergo reconstructive surgery [23, 24]. That is exactly what was done in the presented clinical case: the surgical intervention was performed after achieving complete remission of the disease. The management of the patient was further complicated by the fact that, in addition to the AV lesion, the patient had a severe MV lesion due to myxomatous valve changes associated with the development of an open abscess and leaflet perforation, as well as moderate TR as a result of the right heart involvement associated with rapidly progressive changes in the left chambers. In addition to the AV replacement with a mechanical prosthesis, the patient underwent MV reconstruction and TV plasty based on the patient's individual anatomy.

Thus, a 22-year-old female patient with confirmed TA was diagnosed with severe lesion of AV and MV due to myxomatous cusp degeneration and IE, complicated with abscesses, fistula, perforation and recurrent acute decompensated heart failure. The patient underwent a successful surgical treatment of the valvular defects. It is likely that the TA-associated damage in the cardiac valvular apparatus was not due to a direct effect of TA on the AV, but rather due to immunosuppression associated with TA. The IE time frame is very difficult to ascertain. Supposedly, the patient had it when she

was on methotrexate and GCS (the symptoms did not show up due to immunosuppression). However, the most severe lesions of the valvular apparatus occurred after the discontinuation of GCS. It could still have been a long-term indolent infection that was eliminated after cessation of immunosuppressive therapy but severely affected the heart valves within the short period from GCS cessation to HF decompensation. The true cause of the heart disease was established only based on combined histopathologic and PCR examinations of the excised valve tissue.

Conclusion

Aortic valve disease is not a rare phenomenon, but it may have very diverse, from the common bicuspid AV and degenerative diseases to lesions associated with systemic autoimmune diseases. AT can affect the aortic root and aortic valve, and therefore it is usually difficult to diagnose the nature of a valve lesion. Here we describe a rare case of concurrent IE and TA associated with myxomatous valve degeneration. A combined histopathological and PCR examination of the tissues had a crucial role in the differential diagnosis of the valvular lesions. It has established the major role of myxomatous degeneration and IE in the development of structural cardiopathy. TA had an indirect though clearly leading role in creating conditions for the development of immunosuppressive state and determined the severity and progression rate of IE and the valvular disease. This combined approach helped determine the true causes of the heart disease and choose an optimal treatment strategy.

References/Библиографический список

1. Mekinian A, Néel A, Sibilia J, Cohen P, Connault J, Lambert M. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):882–6. doi: 10.1093/rheumatology/ker380.
2. Alcelik A, Karacay S, Hakyemez IN, Akin B, Ozturk S, Savli H. Takayasu arteritis initially mimicking infective endocarditis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1): e2011040. doi: 10.4084/MJHID.2011.040.
3. Zhang Y, Yang K, Meng X, Tian T, Fan P, Zhang H, Ma W, Song L, Wu H, Cai J, Luo F, Zhou X, Zheng D, Liu L. Cardiac Valve Involvement in Takayasu Arteritis Is Common: A Retrospective Study

of 1,069 Patients Over 25 Years. *Am J Med Sci*. 2018;356(4):357–364. doi: 10.1016/j.amjms.2018.06.021.

4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075–3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.

5. Demin AA, Kobalava ZD, Skopin II, Tyurin PV, Boytsov SA, Golukhova EZ, Gordeev ML, Gudymovich VD, Demchenko EA, Drobysheva VP, Domonova EA, Drapkina OM, Zagorodnikova KA, Irtiyuga OB, Kakhkhtsyan PS, Kozlov RS, Kotova EO, Medvedev AP, Muratov RM, Nikolaevsky EN, Pisaryuk AS, Ponomareva EYu, Popov DA, Rakhina SA, Revishvili AG, Reznik II, Ryzhkova DS, Safarova AF, Tazina SYa, Chipigina NS, Shipulina OYu, Shlyakhto ES, Schneider YuA, Shostak NA. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5233. doi: 10.15829/1560–4071–2022–5233. [In Russian.] [Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., Тюрин В.П., Бойцов С.А., Голухова Е.З., Гордеев М.Л., Гудымович В.Г., Демченко Е.А., Дробышева В.П., Домонова Э.А., Драпкина О.М., Загородникова К.А., Иртыуга О.Б., Какхцян П.В., Козлов Р.С., Котова Е.О., Медведев А.П., Муратов Р.М., Николаевский Е.Н., Писарюк А.С., Пономарева Е.Ю., Попов Д.А., Рачина С.А., Ревишвили А.Ш., Резник И.И., Рыжкова Д.В., Сафарова А.Ф., Тазина С.Я., Чипигина Н.С., Шипулина О.Ю., Шлякто Е.В., Шнейдер Ю.А., Шостак Н.А. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021 // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27. № 10. С. 5233. [https://doi.org/10.15829/1560–4071–2022–5233](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5233)].

6. Espinoza JL, Ai S, Matsumura I. New Insights on the Pathogenesis of Takayasu Arteritis: Revisiting the Microbial Theory. *Pathogens*. 2018;7(3):73. doi: 10.3390/pathogens7030073.

7. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current Clinical Features of New Patients With Takayasu Arteritis Observed From Cross-Country Research in Japan: Age and Sex Specificity. *Circulation*. 2015;132(18):1701–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012547.

8. Zhang Y, Yang K, Meng X, Tian T, Fan P, Zhang H. Cardiac Valve Involvement in Takayasu Arteritis Is Common: A Retrospective Study of 1,069 Patients Over 25 Years. *Am J Med Sci*. 2018;356(4):357–364. doi: 10.1016/j.amjms.2018.06.021.

9. Goksedef D, Omeroglu SN, Ipek G. Coronary artery and mitral valve surgery in Takayasu's arteritis: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;18(1):68–70. doi: 10.5761/atcs.cr.10.01646.

10. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, Shimizu M, Kawaguchi T, Chen Z, Naruse TK, Sato-Otsubo A, Ebana Y, Maejima Y, Kinoshita H, Murakami K, Kawabata D, Wada Y, Narita I, Tazaki J, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Ogawa S, Komuro I, Nagai R, Yamada R, Tabara Y, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am J Hum Genet*. 2013;93(2):289–97. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.024.

11. Park SJ, Kim HJ, Park H, Hann HJ, Kim KH, Han S, Kim Y, Ahn HS. Incidence, prevalence, mortality and causes of death in Takayasu Arteritis in Korea — A nationwide, population-based study. *Int J Cardiol*. 2017;235:100–104. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.086.

12. Mason JC. Surgical intervention and its role in Takayasu arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(1):112–124. doi: 10.1016/j.berh.2018.07.008.

13. Park MC, Lee SW, Park YB, Chung NS, Lee SK. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(4):284–92. doi: 10.1080/03009740510026526.

14. Slobodin G, Zeina AR, Rosner I, Boulman N, Rozenbaum M. Chronic pain of aortitis: an underestimated clinical sign? *Joint Bone Spine*. 2008;75(1):96–8. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.06.005.

15. Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3 Suppl 49): S9–15. PMID: 18799047.

16. Comarmond C, Biard L, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, Kahn JE, Benhamou Y, Chiche L, Koskas F, Cluzel P, Hachulla E, Messas E, Resche-Rigon M, Cacoub P, Mirault T, Saadoun D; French Takayasu Network. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Complications in Takayasu Arteritis: A Multicenter Study of 318 Patients. *Circulation*. 2017;136(12):1114–1122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094.

17. Ely D, Tan CD, Rodriguez ER, Hussain S, Pettersson G, Gordon S. Histological Findings in Infective Endocarditis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016;3(suppl 1):1111. doi: 10.1093/ofid/ofw172.814.

18. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, Cassie R, Cid MC, Dasgupta B, Dejaco C, Hatemi G, Hollinger N, Mahr A, Mollan SP, Mukhtyar C, Ponte C, Salvarani C, Sivakumar R, Tian X, Tomasson G, Turesson C, Schmidt W, Villiger PM, Watts R, Young C, Luqmani RA. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019–215672.

19. Halavaara M, Martelius T, Järvinen A, Antikainen J, Kuusela P, Salminen US, Anttila VJ. Impact of pre-operative antimicrobial treatment on microbiological findings from endocardial specimens in infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(3):497–503. doi: 10.1007/s10096–018–03451–5.

20. Armstrong C, Kuhn TC, Dufner M, Ehlermann P, Zimmermann S, Lichtenstern C, Soethoff J, Katus HA, Leuschner F, Heininger A. The diagnostic benefit of 16S rDNA PCR examination of infective endocarditis heart valves: a cohort study of 146 surgical cases confirmed by histopathology. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(3):332–42. doi: 10.1007/s00392–020–01678-x.

21. Rovey C, Greub G, Lepidi H, Casalta JP, Habib G, Collart F, Raoult D. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):163–7. doi: 10.1128/JCM.43.1.163–167.2005.












22. Miyata T, Sato O, Deguchi J, Kimura H, Namba T, Kondo K, Makuuchi M, Hamada C, Takagi A, Tada Y. Anastomotic aneurysms after surgical treatment of Takayasu's arteritis: a 40-year experience. *J Vasc Surg*. 1998;27(3):438–45. doi: 10.1016/s0741–5214(98)70318–0.

23. Zotikov AE, Kulbak VA, Abrosimov AV, Lavrentyev DA. Revisiting the history of Takayasu's disease studies and surgical techniques used in its treatment. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):143–160. doi: 10.21518/2307–1109–2020–2–143–160. [In Russian]. [Зотиков А.Е., Кульбак В.А., Абросимов А.В., Лаврентьев Д.А. К истории изучения болезни Такаюсу и хирургиче-

ских методов ее лечения // Атеротромбоз. 2020. № 2. Р. 143–160. doi: 10.21518/2307–1109–2020–2–143–160.].


24. Barra L, Yang G, Pagnoux C; Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(7):683–693. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.019.

Ключевая роль гистологического и ПЦР-исследований в дифференциальной диагностике поражения клапанов сердца при артериите Такаюсу, инфекционном эндокардите и миксоматозной дегенерации

А.С. Писарюк¹ , Е.О. Котова¹  , А.Ю. Моисеева¹ , Э.А. Домонова² ,
Н.С. Цимбалист¹ , И.А. Мерай¹ , А.Ф. Сафарова¹ , Т.Г. Богданова¹ ,
Н.Е. Толоконникова¹ , Ж.Д. Кобалава¹ 

¹ Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова, г. Москва, Российская Федерация

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, г. Москва, Российская Федерация

 kotova_eo@pfur.ru

Аннотация. Поражение аортального клапана является частой патологией, однако причины могут быть крайне разнообразными и представленными от дегенеративных, врожденных и инфекционных заболеваний до аутоиммунной патологии. Представлено редкое наблюдение молодой пациентки с артериитом Такаюсу и тяжелым поражением сердца вследствие миксоматозной дегенерации створок аортального и митрального клапанов с развитием инфекционного эндокардита (ИЭ), осложненного абсцессом, фистулой, перфорацией клапанов и рецидивирующей острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Комплексное патогистологическое и ПЦР-исследование тканей клапанов имело принципиальное значение в дифференциальной диагностике клапанных поражений, позволившее выявить истинную причину развития структурной патологии сердца в рамках миксоматозной дегенерации и перенесенного ИЭ. Наличие артериита Такаюсу имело определяющее значение, способствовало развитию иммуносупрессивного состояния и определяло тяжесть и скорость прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, артериит Такаюсу, аортальная недостаточность, ПЦР-исследование, миксоматозная дегенерация, гистологическое исследование, критерии Дюка

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов: Писарюк А.С. — окончательное утверждение рукописи; Котова Е.О. — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; Моисеева А.Ю. — поиск литературы, написание текста; Домонова Э.А. — выполнение молекулярно-биологических исследований; Цимбалист Н.С. — выполнение гистологического исследования; Мерай И.А. — редактирование текста; Сафарова А.Ф. — выполнение ультразвуковой диагностики; Богданова Т.Г. — редактирование

текста, Толоконникова Н.Е. — редактирование текста; Кобалава Ж.Д. — концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — от пациентки было получено добровольное информированное согласие на обработку и публикацию персональных данных.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 23.03.2023. Принята 24.04.2023.

Для цитирования: *Pisaryuk A.S., Kotova E.O., Moiseeva A. Yu., Domonova E.A., Tsimbalist N.S., Meray I., Safarova A.F., Bogdanova T.G., Tolokonnikova N.E., Kobalava Z.D.* Key role of histological and PCR studies in the differential diagnosis of heart valve disease in Takayasu's arteritis, infective endocarditis and myxomatous degeneration // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 2. С. 195—206. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-195-206

Corresponding author: Kotova Elizaveta Olegovna — MD, PhD, City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, 117292, Vavilov str 61, Moscow, Russian Federation. E-mail: *kotova_eo@pfur.ru

Pisaryuk A.S. ORCID 0000-0003-4103-4322

Kotova E.O. ORCID 0000-0002-9643-5089

Moiseeva A. Yu. ORCID 0000-0003-0718-5258

Domonova E.A. ORCID 0000-0001-8262-3938

Tsimbalist N.S. ORCID 0000-0001-8719-1169

Meray I.A. ORCID 0000-0001-6818-8845

Safarova A.F. ORCID 0000-0003-2412-5986

Bogdanova T.G. ORCID 0000-0001-5485-8633

Tolokonnikova N.E. ORCID 0000-0002-4769-1983

Kobalava Zh D. ORCID 0000-0002-5873-1768

Ответственный за переписку: Котова Елизавета Олеговна — кандидат медицинских наук, Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова, 117292, Москва, ул. Вавилова, д 61. E-mail: kotova_eo@pfur.ru

Котова Е.О. SPIN 6397-6480; ORCID 0000-0002-9643-5089

Писарюк А.С. SPIN 5602-1059; ORCID 0000-0003-4103-4322

Моисеева А.Ю. SPIN 1121-0207; ORCID 0000-0003-0718-5258

Домонова Э.А. SPIN 1781-8807; ORCID 0000-0001-8262-3938

Цимбалист Н.С. SPIN 3998-4149; ORCID 0000-0001-8719-1169

Мерай И.А. SPIN 4477-7559; ORCID 0000-0001-6818-8845

Сафарова А.Ф. SPIN 2661-6501; ORCID 0000-0003-2412-5986

Богданова Т.Г. SPIN 6159-0938; ORCID 0000-0001-5485-8633

Толоконникова Н.Е. ORCID 0000-0002-4769-1983

Кобалава Ж.Д. SPIN 9828-5409; ORCID 0000-0002-5873-1768




ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-2-207-217
EDN BVJJCJ

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Витамин-Д-дефицитные состояния у детей в антенатальном периоде с позиций прогноза и профилактики

С.В. Богданова  , Л.И. Ильенко , А.Н. Гуреев 

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
г. Москва, Российская Федерация
 2891photina@mail.ru

Аннотация. *Актуальность.* Нерациональное питание беременной, неоправданная медикаментозная нагрузка, гиподинамия, недостаточная инсоляция составляют высокий риск развития дефицита витамина Д, создавая предпосылки для возникновения витамин-Д-дефицитных состояний, что коррелирует по данным исследователей с частотой патологического течения беременности и родов, диктуя необходимость в своевременной коррекции с позиции оптимизации помощи детскому населению. *Цель исследования* — оценка возможности прогнозирования витамин-Д-дефицитных состояний у детей в антенатальном периоде с использованием комплекса медико-статистических методов анализа. *Материалы и методы.* Проведено проспективное когортное исследование 248 пар «мать — ребенок». Беременные женщины: основная группа (148) — получающие профилактически витамин Д в дозе 1000МЕ (Аквадетрим) при постановке на учет. Группа сравнения — не получавшие витамин Д (100). Критерии включения: отсутствие обострения хронической патологии, аллергических реакций, синдрома мальабсорбции, ожирения, сосудистой дистонии, приема глюкокортикоидов, противоэпилептических препаратов, гиперпаратиреоза, тяжелых инфекций. Все женщины были обследованы в конце 3 триместра и послеродовом периоде. Проводилось катamnестическое наблюдение за 248 детьми, рожденными беременными женщинами двух групп. Все дети наблюдались с информированного согласия родителей. Длительность наблюдения — до 3 лет. Была проведена оценка соматического статуса, общеклинические обследования. Для составления прогностического сценария развития витамин-Д-дефицитных состояний при помощи математико-статистических методов была проведена оценка факторов риска. *Результаты и обсуждение.* На основании полученных данных с помощью статистического метода анализа установлено, что патологическое течение беременности и родов у женщин, получавших в период беременности витамин Д по данным ОР, АТР были достоверно реже. У новорожденных

© Богданова С.В., Ильенко Л.И., Гуреев А.Н., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

детей основной группы отмечались более высокие массо-ростовые показатели, достоверно реже недостаточность, дефицит витамина Д, неврологическая симптоматика; в последующем более низкая частота развития аллергических заболеваний, ОРВИ, изменения со стороны костной системы. **Выводы.** Оценка возможности прогнозирования витамин-Д-дефицитных состояний у детей в антенатальном периоде с использованием комплекса медико-статистических методов анализа позволяет снизить риск: патологического течения беременности, родов, частоту недостаточности и дефицита витамина Д у новорожденных, влияя на массо-ростовые показатели при рождении, неврологическую симптоматику, аллергические заболевания, респираторные инфекции в грудном возрасте, изменения со стороны костной системы у детей раннего возраста. Профилактика развития витамин-Д-дефицитных состояний в антенатальном периоде позволяет оптимизировать помощь детскому населению.

Ключевые слова: дефицит витамина Д, антенатальный период, беременные женщины, антенатальная профилактика, дети, новорожденные, патология беременности, дефицит, недостаточность

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. С.В. Богданова, Л.И. Ильенко, А.Н. Гуреев — дизайн исследования, сбор и обработка материала, обзор по теме публикации, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Исследование проводилось в соответствии с решением Этического комитета Городской клинической больницы имени В.В. Виноградова, г. Москва.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. У всех пациентов, родителей/опекунов детей было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных.


Поступила 12.03.2023. Принята 17.04.2023.

Для цитирования: Богданова С.В., Ильенко Л.И., Гуреев А.Н. Витамин-Д-дефицитные состояния у детей в антенатальном периоде с позиций прогноза и профилактики // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 2. С. 207—217. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-207-217

Vitamin D deficiency conditions in children in the antenatal period from the perspective of prognosis and prevention

Svetlana V. Bogdanova  , Lydia I. Ilyenko , Aleksey N. Gureev 

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

 2891photina@mail.ru

Abstract. Relevance. Irrational nutrition of a pregnant woman, unjustified drug load, inactivity, insufficient insolation, constitute a high risk of vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency conditions correlate with the frequency of the pathological course of pregnancy and childbirth, dictating the need for timely correction from the standpoint of optimizing care for the child population. *The aim of the study* — evaluation of the possibility of predicting vitamin D deficiency conditions in children in the antenatal period using a complex of medical and statistical analysis methods. *Materials and Methods.* A prospective cohort

study of 248 mother–child pairs was conducted. Pregnant women: the main group (148) — receiving vitamin D prophylactically at a dose of 1000 MG (Aquadetrim) when registering. The comparison group was those who did not receive vitamin D (100).

Inclusion criteria: absence of exacerbation of chronic pathology, allergic reactions, malabsorption syndrome, obesity, diabetes, taking HA, antiepileptic drugs, hyperparathyroidism, severe infections. All women were examined at the end of the 3rd trimester and the postpartum period. Children were observed of 248 children born to pregnant women of two groups. All children were observed with the informed consent of their parents. The duration of observation is up to 3 years. An assessment of the somatic status and general clinical examinations were carried out. Risk factors were assessed using mathematical and statistical methods to compile a prognostic scenario for the development of vitamin D deficient conditions. *Results and discussion*. Based on the data obtained using the statistical analysis method, it was found that the pathological course of pregnancy and childbirth in women who received vitamin D during pregnancy according to the RR data, AtR were significantly less frequent. Newborns of the main group had higher mass-growth indicators, significantly less often insufficiency, vitamin D deficiency, neurological symptoms; subsequently, a lower incidence of allergic diseases, acute respiratory viral infections, changes in the bone system. *Conclusions*. Evaluation of the possibility of predicting vitamin D deficiency conditions in children in the antenatal period using a complex of medical and statistical analysis methods reduces the risk of: pathological course of pregnancy, childbirth, the frequency of vitamin D deficiency and deficiency in newborns, affecting mass-growth indicators at birth, neurological symptoms, allergic diseases, respiratory infections in infancy, changes in the bone system in young children.

Prevention of the development of vitamin D deficiency conditions in the antenatal period makes it possible to optimize the care of the child population.

Key words: vitamin D deficiency, antenatal period, pregnant women, antenatal prevention, children, newborns, pregnancy pathology, deficiency, insufficiency

Information about financing. The authors state that there is no external funding.

Author contributions. S.V. Bogdanova, L.I. Ilyenko, A.N. Gureev — research design, collection and processing of material, review on the topic of publication, writing of the work, final approval of the version for publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the decision of the Ethics Committee of the City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russia.

Consent for publication. All patients received voluntary informed consent to participate in the study according to the Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), processing and publishing of personal data.

For citation: Bogdanova SV, Ilyenko LI, Gureev AN. Vitamin D deficiency conditions in children in the antenatal period from the perspective of prognosis and prevention. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(2):207—217. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-207-217

Введение

Недостаточность витамина Д имеет тенденцию к широкому распространению в мире. Поступающий витамин Д из продуктов питания, образующийся при инсоляции инертен, для его активации в печени и почках он проходит этапы гидроксилирования [1—6]. По данным многочисленных исследователей, синтез витамина Д₃ в коже зависит от степени пигментации, в связи с чем при загаре светлой кожи синтез витамина Д снижается,

при темном цвете кожи синтез витамина Д₃ низкий. Дальнейший путь перехода витамина Д в кровотоки зависит от интенсивности физической нагрузки. Гиподинамия, характерная для современного человека, значительно снижает поступление синтезированного в коже витамина. Исследователями изучается обеспеченность витамином Д₃ в разных этнических группах с позиций подбора оптимальной дозы, своевременной терапии, особенностей течения беременности, родов и постнатального периода [7—10].

При проживании в средних и северных широтах, по данным исследователей, в РФ отмечается высокая распространенность витамин-Д-дефицитных состояний среди беременных, кормящих женщин и детей раннего возраста.

Предпосылки для развития дефицита витамина Д у беременных и лактирующих женщин в том числе связаны с более высоким метаболизмом витамина Д, что диктует необходимость в коррекции микро- и макронутриентного статуса.

Иммуномодулирующая роль витамина Д значима в период имплантации и развития плаценты. Рецепторы к витамину Д, находящиеся в плаценте, рассматриваются с позиций управления метаболизмом витамина во время беременности. С периода формирования плаценты отмечается трансплацентарная передача 25(ОН) Д, который сопоставим с концентрацией в крови беременной.

В период беременности и лактации отмечается высокий метаболизм витамина Д, о чем говорит повышение сывороточного уровня витамин-Д-связывающего белка.

Дефицит витамина Д приводит к снижению уровня Д-рецепторов, как следствие отмечается плацентарная недостаточность, что приводит к низким массо-ростовым показателям при рождении. Взаимодействие мать — плацента — плод при дефиците витамина Д у матери приводит к развитию дефицитного состояния у плода.

Низкий уровень витамина Д неблагоприятно влияет на здоровье и матери и плода. У беременных и лактирующих женщин отмечается высокая частота респираторных инфекций, что влияет на здоровье плода и грудного ребенка. Дети на фоне антенатального дефицита витамина Д имеют низкие массо-ростовые показатели при рождении, нарушение скелетной системы, высокую частоту вирусных инфекций в неонатальном периоде и в более позднем возрасте [11–14].

Среди отсроченных эффектов дефицита витамина Д отмечается взаимосвязь уровня витамина Д и метаболического синдрома, резистентность к инсулину, количество триглицеридов, общего тестостерона, дегидроэпиандростерона [15–17].

Проведенный анализ с оценкой прогностической значимости ряда антенатальных и постнатальных факторов риска развития витамин-Д-дефицитных состояний у детей с учетом персонифицированного подхода и оценки комплекса медико-статистических методов анализа позволяет оптимизировать помощь детскому населению с позиций профилактики [18].

Цель исследования: оценка возможности прогнозирования витамин-Д-дефицитных состояний у детей в антенатальном периоде с использованием комплекса медико-статистических методов анализа.

Материалы и методы

«Никакое человеческое исследование не может почитаться истинной наукой, если оно не изложено математическими способами выражения».

Леонардо да Винчи

У 248 пар мать — ребенок с позиций прогнозирования развития витамин-Д-дефицитных состояний был проведен анализ 10 антенатальных факторов риска для «прогностического сценария развития». Наблюдаемые дети были разделены в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска: экспонируемая и неэкспонируемая выборка.

Была проведена оценка клинико-anamnestических факторов риска витамин-Д-дефицитных состояний у детей в антенатальном периоде с помощью расчета абсолютного (АР), относительного риска (ОР), атрибутивного (АТР), отношения шансов (ОШ), индекса потенциального вреда (ИПВ), доверительного интервала (ДИ), стандартной ошибки (S) [19, 20].

Данные в группах расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$. При анализе таблиц сопряженности для оценки статистической значимости различий двух относительных показателей был применен критерий χ^2 Пирсона.

Риск — ожидаемая частота заболевания, возникающая от воздействия неблагоприятного фактора. Фактором риска является воздействие экзогенных или эндогенных факторов, приводящее к увеличению заболеваемости.

Абсолютный риск — доля больных от объема группы. Рассчитывается для экспонируемых и неэкспонируемых лиц. Формула для определения абсолютного риска в экспонируемой группе:

$$AP_{\text{э}} = a/A$$

Формула для определения абсолютного риска в неэкспонируемой группе:

$$AP_{\text{н}} = c/B$$

Атрибутивный риск — дополнительные случаи развития заболевания, связанные воздействием фактора риска. Он определяется как разность заболеваемости для экспонируемых лиц (имеющих фактор риска) и заболеваемости для неэкспонируемых лиц (не имеющих фактора риска).

$$AR_{\text{р}} = AP_{\text{э}} - AP_{\text{н}}$$

Относительный риск — демонстрирует силу взаимосвязи между воздействием и заболеванием и представляет собой отношение частоты наблюдаемого исхода у лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию факторов риска. К наиболее значимым факторам были отнесены признаки ОР значение которых превышало 1.0

$$OR = AP_{\text{э}} / AP_{\text{н}} = (a/A) / (c/B)$$

Расчет стандартной ошибки ОР (SOP):

$$SOP = \sqrt{1 - AD/a + 1 - AD/n}$$

Отношение шансов — отношение шансов что событие произойдет к шансам того, что событие не произойдет.

$$OSH = ad/cb$$

Расчет стандартной ошибки OШ (SOШ):

$$SOШ = \sqrt{A \times B / Q \times (Q - 1)}$$

Стандартная ошибка — показывает, как среднее значение из выборки близко к среднему значению в популяции.

У беременных женщин в конце 3 триместра и в послеродовом периоде был собран анамнез, с оценкой особенностей течения антенатального и постнатального период с оценкой факторов риска и их ранжированием, с анализом обеспеченности витамина Д и состоянием здоровья новорожденных. У детей была проведена оценка соматического статуса с анализом физического и нервно-психического развития, лабораторная диагностика (общий анализ крови, уровень 25(ОН) Д в сыворотке крови).

Оценка неврологической симптоматики проводилась в 1 месяц, оценка частоты аллергических заболеваний и ОРВИ, ЭКГ, плоскостопия, проводились в 12 месяцев, кариозного поражения, частоты переломов в 3 года.

Наблюдаемые дети были разделены в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска (экспонируемая выборка и неэкспонируемая выборка). Основную группу составили дети, матери которых восполняли дефицит витамина Д во время беременности, группу сравнения дети, матери которых не получали витамина Д во время беременности.

Результаты

Среди беременных женщин в основной группе первая беременность была у 71 %, вторая 27 %, третья 2 %, в группе сравнения 68 %, 31 % и 1 %, многоплодные беременности в основной группе составляли 8 %, в группе сравнения 10 %. Возраст женщин в основной группе 20–30 лет — 82 %, 31–35 — 18 %, в группе сравнения 20–30 лет — 77 %, 31–35 лет — 23 %. Оперативное родоразрешение в основной группе составляло 6 %, в группе сравнения 8 %.

Физиологичное течение беременности и родов основной группе составлял 64 % и 35 % в группе сравнения. Низкие массо-ростовые показатели составляли 30 % и 48 %. Недостаточность витамина Д составляла 12 % и 33 %, дефицит витамина Д 4 % и 67 %, неврологическая симптоматика составляла 24 % и 63 %, аллергические заболевания 17 % и 35 %, ОРВИ 28 % и 46 %, кариес 34 % и 58 %, плоскостопия 18 % и 29 %, переломы 5 % и 14 %, нарушение сердечного ритма и проводимости составляло 12 % и 21 %.

У наблюдаемых детей частота естественного вскармливания до 6 месяцев в основной группе составляла 65 %, искусственного 35 %, в группе сравнения 60 % и 40 %. В основной группе отягощенный алергоанамнез был у 26 % детей в группе сравнения у 22 %. Отмечалась высокая частота патологического течения беременности и родов, низкие массо-ростовые показатели при рождении, неврологическая симптоматика в двух группах (табл. 1).

Течение антенатального и постнатального периода у детей двух групп
The course of the antenatal and postnatal period in children of two groups

Таблица 1.

Table 1.

Неблагоприятные факторы/ Adverse factors	Основная группа/ Main group n = 148		Группа сравнения/ Comparison Group n = 100	
	Абс.	%	Абс.	%
Патологическое течение беременности, родов/Pathological course of pregnancy, childbirth	53**	36	65	65
Острые респираторные инфекции у беременных/Acute respiratory infections in pregnant women	34*	23	47	47
Низкие массо-ростовые показатели при рождении/Low mass-growth indicators at birth	32**	30	48	48
Недостаточность витамина Д у новорожденных/Vitamin D deficiency in newborns	18**	12	33	33
Дефицит витамина Д у новорожденных/Vitamin D deficiency in newborns	6**	4	67	67
Неврологическая симптоматика у новорожденного/Neurological symptoms	36**	24	63	63
Аллергические заболевания/Allergic diseases	25*	17	35	35
ОРВИ/ARVI	41*	28	46	46
Кариес/Caries	50**	34	58	58
Плоскостопные стопы/Flat – footed feet	27*	18	29	29
Переломы/Fractures	7	5	14	14
Нарушение сердечного ритма и проводимости (блокада ножек пучка Гисса)/Violation of the heart rhythm and conduction (blockage of the legs of the His beam)	18	12	21	21

Примечание: ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; *критерий χ^2 Пирсона, различия достоверны при $P < 0,05$, ** $P < 0,01$.

Note: ARVI – acute respiratory viral infection; *Pearson’s criterion χ^2 , the differences are significant at $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

В ходе анализа полученных данных было выявлено, что патологическое течение беременности и родов, низкие массо-ростовые показатели, недостаточность

и дефицит витамина Д, кариес, неврологическая симптоматика, ОРВИ встречались в группе сравнения достоверно чаще, $p < 0,05$ (табл. 2).

Показатели физического развития наблюдаемых детей при рождении
Indicators of physical development of observed children at birth

Таблица 2.

Table 2.

Показатели физического развития в центилях/ Indicators of physical development in centiles	Группы детей/Groups of children			
	Основная/Main n=148		Сравнения/Comparisons n=100	
	Абс./Abs.	%	Абс./Abs.	%
25–75	56	40	38	38
75–90	14	10	8	8
Больше 90/More than 90	28*	20	6	6
Меньше 25/Less than 25	32*	30	48	48

Примечание: *критерий χ^2 Пирсона, различия достоверны при $P < 0,05$

Note: *Pearson’s criterion χ^2 , the differences are significant at $P < 0.05$

В подгруппах младенцев двух групп масса тела и рост при рождении у 38–40 % детей находились в пределах 25–75 центилей и достоверно не различались. У младенцев, матери которых получали витамин Д во время беременности, показатели массы тела при рождении и рост находились в пределах 3–25 центилей составляли 30 %, что было достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у детей в группе сравнения — 48 %. Показатели массы тела при рождении и роста находились в пределах 75–90 центилей в двух подгруппах достоверно не отличались и составляли — 10 % и 8 %.

Используя таблицы сопряженности был произведен расчет абсолютного, атрибутивного, относительного риска, отношение шансов с учетом критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска (Табл. 3, 4, 5).

По таблицам сопряженности были произведены расчеты 10 наиболее часто встречающихся последствий отсутствия приема витамина Д беременной женщиной.

Таблица 3.

Абсолютные значения сопряженности исходов в зависимости от наличия или отсутствия проведения приема витамина Д беременной женщиной

Table 3.

Absolute values of the conjugacy of outcomes depending on the presence or absence of vitamin D intake by a pregnant woman

Последствия/Effects Патологическое течение беременности и родов/ Pathological course of pregnancy and childbirth	Изучаемый эффект Прием витамина Д беременными/The studied effect Vitamin D intake by pregnant women		Всего/ Total
	Не получали/Did not receive n = 100 Абс./Abs.	Получали/Received n = 148 Абс./Abs.	
Отмечалась/Was noted	65	53	118
Не отмечалась/Not registered	35	95	120
Всего/Total	100	148	248

Таблица 4.

Роль антенатальных и постнатальных факторов при расчете абсолютного, атрибутивного риска

Table 4.

The role of antenatal and postnatal factors in the calculation of absolute, attributive risk

Неблагоприятные факторы/Adverse factors	Изучаемый эффект получение витамина Д в антенатальном периоде/ The studied effect is obtaining vitamin D in the antenatal period				
	APЭ/ARe	APн/ARn	Aтp/Atr	OP/OR	SOP/SOR
Патологическое течение беременности, родов/ Pathological course of pregnancy, childbirth	0,73	0,44	0,28	1,6	0,11
Низкие массо-ростовые показатели при рождении/ Low mass-growth indicators at birth	0,69	0,4	0,29	1,72	0,14
Недостаточность витамина Д у новорожденных/ Vitamin D deficiency in newborns	0,66	0,35	0,3	1,9	0,19
Дефицит витамина Д у новорожденных/ Vitamin D deficiency in newborns	0,8	0,08	0,72	10	0,39
Неврологическая симптоматика/Neurological symptoms	0,75	0,36	0,38	2	0,14
Аллергические заболевания/Allergic diseases	0,65	0,41	0,23	1,58	0,16
ОРВИ/ARVI	0,66	0,47	0,19	1,4	0,12
Кариес/Caries	0,7	0,46	0,23	1,52	0,17
Плоскостопные стопы/Flat – footed feet	0,63	0,48	0,14	1,3	0,14
Переломы/Fractures	0,62	0,33	0,28	1,8	0,31
Нарушение сердечного ритма и проводимости (блокада ножек пучка Гисса)/Violation of the heart rhythm and conduction (blockage of the legs of the His beam)	0,62	0,46	0,16	1,3	0,18

Примечание: ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; APЭ — экспонируемая выборка детей от матерей, не получавших витамин Д в период беременности; APн — неэкспонируемая выборка детей матери которых получали витамин Д; Aтp- разница рисков APЭ и APн.

Note: ARVI — acute respiratory viral infection; ARe is an exposed sample of children from mothers who did not receive vitamin D during pregnancy; ARn is an unexposed sample of children whose mothers received vitamin D; Atr - the difference between the risks of ARe and ARn.

При патологическом течении родов у матерей частота абсолютного риска (АР) у детей, матери которых получали витамин Д во время беременности, составлял 44 %, тогда как у детей, матери которых не принимали витамин Д во время беременности 73 %.

Низкие массо-ростовые показатели отмечались у детей в основной группе у 40 % в группе сравнения 69 %, недостаточность витамина Д у новорожденных у 35 % и 66 %, дефицит витамина Д у 8 % и 80 %, неврологическая симптоматика 36 % и 75 %, аллергические заболевания у 41 % и 65 %, ОРВИ у 47 % и 66 %, кариес у 46 % и 70 %, плоскостопия у 48 % и 63 %, переломы у 33 % и 62 %, нарушение сердечного ритма и проводимости у 46 % и 62 %.

Очевидно что частота заболеваемости имела прямую корреляцию от воздействия дефицита витамина Д в антенатальном периоде $АРэ > АРн$.

Насколько существенный вклад вносит данный фактор риска в увеличение заболеваемости рассчитывается при помощи атрибутивного риска (АтР), который характеризует ту часть риска развития болезни, которая связана с данным фактором риска и объясняется им.

По данным АтР, дефицит витамина Д в антенатальном периоде увеличивал патологическое течение беременности и родов на 28 %, низкие массо-ростовые показатели на 29 %, приводило к недостаточности витамина Д у новорожденных на 30 %, дефициту витамина Д у новорожденных на 72 %, вызывало неврологическую симптоматику на 38 %, аллергические заболевания на 23 %, ОРВИ на 19 %, кариес на 23 %, плоскостопия на 14 %, нарушение сердечного ритма и проводимости на 16 %.

С помощью относительного риска (ОР) можно показать силу связи между воздействующим фактором риска и исходом, то есть во сколько раз увеличивается риск возникновения последствий дефицита витамина Д в антенатальном периоде.

По данным ОР и ОШ, отсутствие получения витамина Д в антенатальном периоде увеличивало риск патологического течения беременности и родов в 1,6 и 3,32 раза по сравнению с основной группой $ОШ > 1$.

По данным ОР и ОШ, при отсутствии получения витамина Д в антенатальном периоде увеличивался риск низких массо-ростовых показателей при рождении в 1,72 и 3,34 раза по сравнению с основной группой $ОШ > 1$.

По данным ОР и ОШ, при отсутствии получения витамина Д в антенатальном периоде увеличивался риск недостаточности витамина Д у новорожденных в 1,9 и 3,55 раза по сравнению с основной группой $ОШ > 1$.

По данным ОР и ОШ, при отсутствии получения витамина Д в антенатальном периоде увеличивался риск дефицита витамина Д у новорожденных в 10 и 5,29 раза по сравнению с основной группой $ОШ > 1$.

По данным ОР и ОШ, при отсутствии получения витамина Д в антенатальном периоде увеличивался риск неврологической симптоматики в 2 и 48 раз по сравнению с основной группой $ОШ > 1$.

По данным ОР и ОШ, при отсутствии получения витамина Д в антенатальном периоде увеличивался риск аллергических заболеваний в 1,58 и 2,6 раз по сравнению с основной группой $ОШ > 1$.

По данным ОР и ОШ, при отсутствии получения витамина Д в антенатальном периоде увеличивался риск ОРВИ в 1,4 и 3,5 раз по сравнению с основной группой $ОШ > 1$.

По данным ОР и ОШ, при отсутствии получения витамина Д в антенатальном периоде увеличивался риск кариеса в 1,52 и 2,24 раз по сравнению с основной группой $ОШ > 1$.

По данным ОР и ОШ, при отсутствии получения витамина Д в антенатальном периоде увеличивался риск плоскостопия стоп в 1,3 и 1,8 раз по сравнению с основной группой $ОШ > 1$.

По данным ОР и ОШ, при отсутствии получения витамина Д в антенатальном периоде увеличивался риск переломов в 1,8 и 3,2 раза по сравнению с основной группой $ОШ > 1$.

По данным ОР и ОШ, при отсутствии получения витамина Д в антенатальном периоде увеличивался риск нарушения проводимости сердечного ритма в 1,3 и 1,9 раз по сравнению с основной группой $ОШ > 1$.

Таблица 5.

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Table 5.

Criteria for assessing the significance of differences in outcomes depending on the impact of the risk factor

Неблагоприятные факторы/ Adverse factors	Изучаемый эффект получение витамина Д в антенатальном периоде/ The studied effect is obtaining vitamin D in the antenatal period				
	ОШ/ OR	S ОШ/ S OR	Критерий Хи-квадрат/ Chi-square criterion	Критерий φ/ Criterion φ	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)/ Pearson Conjugacy coefficient (C)
Патологическое течение беременности, родов/ Pathological course of pregnancy, childbirth	3,32	0,27	20,38	0,28	0,27
Низкие массо-ростовые показатели при рождении/ Low mass-growth indicators at birth	3,34	0,28	19	0,27	0,26
Недостаточность витамина Д у новорожденных/ Vitamin D deficiency in newborns	3,55	0,32	15,8	0,25	0,34
Дефицит витамина Д у новорожденных/ Vitamin D deficiency in newborns	48	4,6	113,8	0,67	0,56
Неврологическая симптоматика/ Neurological symptoms	5,29	0,28	37,2	0,38	0,36
Аллергические заболевания/ Allergic diseases	2,6	0,3	10,6	0,2	0,2
ОРВИ/ARVI	3,5	0,27	8,7	0,18	0,18
Кариес/Caries	2,24	0,36	14,»	0,24	0,23
Плоскостопные стопы/Flat – footed feet	1,8	0,3	3,9	0,12	0,12
Переломы/Fractures	3,2	0,4	6,6	0,16	0,16
Нарушение сердечного ритма и проводимости (блокада ножек пучка Гисса)/ Violation of the heart rhythm and conduction (blockage of the legs of the Gis beam)	1,9	0,35	3,5	0,1	0,1

Примечание: ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ОШ – отношение шансов.

Note: ARVI – acute respiratory viral infection; OR – odds ratio.

Выводы

Отсутствие приемом матерью в период беременности витамина Д составляет высокий риск патологического течения беременности и родов, низкие массо-ростовые показатели при рождении, вызывают недостаточность и дефицит витамина Д у новорожденных, увеличивают частоту неврологических нарушений, ОРВИ и аллергических заболеваний, кариеса, переломов, нарушения сердечного ритма и проводимости, плоскостопных стоп.

Дефицит витамина Д в период гестации является фактором риска развития недостаточности витамина Д и витамин-Д-дефицитных состояний составлял 66 % и 80 %.

Дефицит витамина Д в антенатальном периоде имеет отдаленные последствия, составляя высокую частоту аллергических и инфекционных заболеваний в первые 3 года жизни у детей, что говорит об значимой роли витамина Д в становлении иммунной системы, неблагоприятным влиянии на костную систему.

Апробированный нами статистический и математический метод расчета прогностической значимости факторов риска обеспечивает точность прогноза возможного развития последствий витамин-Д-дефицитных состояний у детей раннего возраста, что позволяет оптимизировать профилактическую помощь беременным и детям раннего возраста с позиций персонифицированного подхода.

Высказывание известного хирурга Н.И. Пирогова актуально и в наше время: «Будущее за медициной профилактической».

Библиографический список

1. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы Эндокринологии. 2016. Т. 62. № 4. С. 60—84.
2. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley P.E, Tough S.C., O'Beirne M., Rabi D.M. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies // *BMJ*. 2013. № 346. P. 1169—1182.
3. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Ильенко Л.И. Диетотерапия и Коррекция Витаминно-минеральной Недостаточности у детей с Аллергическими заболеваниями. ДИКОВИНА. М.: Издательство РАМН, 2018. 123 с.
4. Wei S.Q., Qi H.P., Luo Z.C., Fraser W.D. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013. № 26 (9). С. 889—899. doi: 10.3109/147670 58.2013.765849.
5. Dror D.K. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011. V. 23. № 6. P. 422—426.
6. Dror D.K., Allen L.H. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions // *NutrRev*. 2010. № 68. P. 465—477. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00306.x
7. WHO. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva: World Health Organization, 2012.
8. Bandeira F, Griz L., Dreyer P., Eufrazino C., Bandeira C., Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006. V. 50. № 4. P. 640—646.
9. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *New England Journal of Medicine*. 2007. № 357. P. 266—281.
10. Sivri S.K. Vitamin D metabolism // *Calcium and vitamin D metabolism / ITA*. 2010. P. 256.
11. Госпитальная педиатрия: учебник / под ред. Бельмера С.В., Ильенко Л.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1072 с.
12. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253–21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.07.2021.
13. Klindt-Toldam S., Larsen S., Saaby L. et al. Survival of *Lactobacillus acidophilus* NCFM® and *Bifidobacterium lactis* HN019 encapsulated in chocolate during in vitro simulated passage of the upper gastrointestinal tract // *LWT — Food Science and Technology*. 2016. № 74. С. 404—410. doi: 10.1016/J.LWT.2016.07.053.

14. Landuyt A. Tipping the balance in favour of chocolate. Why chocolate is proving an ideal carrier for probiotics. *Agro Food Industry Hi-Tech*. 2009. V. 20. № 3. P. 40—42.

15. Kalliomaki M., Collado M.C, Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight // *Am J Clin Nutr*. 2008. V. 87. № 3. P. 534—538. doi: 10.1093/ajcn/87.3.534.

16. Yonejima Y., Hisa K., Kawaguchi M., Ashitani H., Koyama T., Usamikrank Y., Kishida N., Kishino S., Ogawa J. Lactic acid bacteria-containing chocolate as a practical probiotic product with increased acid tolerance // *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2015. № 4. P. 773—777. doi: 10.1016/J.BCAB.2015.09.001.

17. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде // *Терапевтический архив*. 2018. № 10. С. 115—127. doi: 10.26442/terarkh20189010115-127.

18. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Закирова А.М., Мальцева Л.И., Васильева Е.Н. Роль витамина D в системе мать — плацента — плод // *Практическая медицина*. 2016. Т. 93. № 1. С. 26—31.

19. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.

20. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина. 1978. 294 с.

References

1. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV, Melnichenko GA, Dedov II. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60—84. [In Russian].
2. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2013;346:1169—1172.
3. Tutelyan VA, Nikityuk DB, Ilyenko LI. Diet therapy and correction of vitamin and mineral deficiency in children with Allergic diseases. ODDITY. Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences; 2018. [In Russian].
4. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(9):889—899. doi: 10.3109/147670 58.2013.765849.
5. Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(6):422—426.
6. Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *NutrRev*. 2010;68:465—477. doi.org/10.1111/i.1753-4887.2010.00306.x.
7. WHO. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2012.
8. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(4):640—646.









9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357:266—281.
10. Sivri SK. Vitamin D metabolism. Calcium and vitamin D metabolism. *ITA*. 2010:256.
11. Hospital pediatrics: textbook. Ed. by Belmer SV, Ilyenko LI. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 1072 p. [In Russian].
12. Methodological recommendations MP 2.3.1.0253—21 “Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation”, approved by the head of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being — the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on 07.22.2021. [In Russian].
13. Klindt-Toldam S, Larsen S, Saaby L, Olsen LR, Svenstrup G, Müllertz A, Knøchel S, Heimdal H, Nielsen DS, Zielińska D. Survival of *Lactobacillus acidophilus* NCFM® and *Bifidobacterium lactis* HN019 encapsulated in chocolate during in vitro simulated passage of the upper gastrointestinal tract. *LWT — Food Science and Technology*. 2016;74:404—410. doi: 10.1016/J.LWT.2016.07.053.
14. Landuyt A. Tipping the balance in favour of chocolate. Why chocolate is proving an ideal carrier for probiotics. *Agro Food Industry Hi-Tech*. 2009;20(3):40—42.
15. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):534—538. doi: 10.1093/ajcn/87.3.534.
16. Yonejima Y, Hisa K, Kawaguchi M, Ashitani H, Koyama T, Usamikrank Y, Kishida N, Kishino S, Ogawa J. Lactic acid bacteria-containing chocolate as a practical probiotic product with increased acid tolerance. *biocatalysis and agricultural biotechnology*. 2015;4:773—777. doi: 10.1016/J.BCAB.2015.09.001.
17. Eremkina AK, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Mirnaya SS. Vitamin D: influence on the course and outcomes of pregnancy, fetal development and children’s health in the postnatal period. *Therapeutic Archive*. 2018;10:115—127. doi: 10.26442/terarkh20189010115—127. [In Russian].
18. Maltsev SV, Mansurova GSh, Zakirova AM, Malceva LI, Vasileva EN. The role of vitamin D in the mother—placenta—fetus system. *Practical medicine*. 2016;1(93):26—31. [In Russian].
19. Sergienko VI, Bondareva IB. Mathematical statistics in clinical research. Moscow; 2001. 304 p. [In Russian].
20. Gubler EV. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes. Leningrad: Medicine; 1978. 280 p. [In Russian].

Ответственный за переписку: Богданова Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д 1. E-mail: 2891photina@mail.ru
Богданова С.В. SPIN-код 8121–5264, ORCID 0000–0003–4808–8788
Ильенко Л.И. SPIN-код 7606–2863, ORCID 0000–0001–8375–4569
Гуреев А.Н. ORCID 0009–0005–4515–6185

Corresponding author: Bogdanova Svetlana Vladimirovna — MD, PhD, associate professor of the Department of hospital pediatrics No. 2 of the Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Ostrovityanova str., 1, Moscow, Russian Federation. E-mail: 2891photina@mail.ru
Bogdanova S.V. ORCID 0000–0003–4808–8788
Ilyenko L.I. ORCID 0000–0001–8375–4569
Gureev A.N. ORCID 0009–0005–4515–6185

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-2-218-227
EDN CQHEMZОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Прогнозирование и профилактика железодефицитных состояний у детей

Л.И. Ильенко¹ , С.В. Богданова¹ ✉, А.Н. Гуреев¹ , С.И. Лазарева¹ ,
Г.А. Семашина¹ , Е.В. Обельчак² , Д.А. Пономарев² , Ю.Ю. Чепурная² ¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
г. Москва, Российская Федерация² Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова, Филиал № 1, Родильный дом,
г. Москва, Российская Федерация
✉ 2891photina@mail.ru

Аннотация. Актуальность вопросов железодефицитных состояний обусловлена высокой частотой и тенденцией к неуклонному росту, влияя на качество жизни населения. Группу высокого риска развития железодефицитных состояний составляют беременные, кормящие женщины и дети раннего возраста. Среди беременных женщин выявлена прямая корреляция дефицита железа на ранних сроках гестации и патологического течения беременности и родов, более низких показателей физического, психомоторного развития детей. *Материалы и методы.* Проведено проспективное когортное исследование 248 пар «мать–ребенок». Беременные, кормящие женщины: основная группа — женщины, получавшие препараты железа при постановки на учет — 106 человек, группа сравнения, — не получавшие препараты железа — 142. Критерии включения: отсутствие обострения хронической патологии, аллергических реакций, патологии ЖКТ, инфекционных заболеваний. Женщины были обследованы в конце 3 триместра и послеродовом периоде. Катамнестическое наблюдение проводилось за 248 детьми, рожденными беременными женщинами. Все дети наблюдались с информированного согласия родителей. Длительность наблюдения составила до года. Были выделены дети основной группы (106), и группы сравнения (142). Дети основной группы на естественном вскармливании (98) были разделены на две подгруппы. Первая подгруппа 47 детей матери которых при лактации получали препараты железа, вторая подгруппа — 51 ребенок, матери которых не получали дотацию железа. Была проведена оценка соматического статуса, общеклиническое обследование. *Результаты и обсуждение.* На основании полученных данных с помощью статистического метода анализа установлено, что дефицит железа в антенатальном периоде достоверно увеличивал частоту преждевременных родов, вызывал дефицит массы при рождении, задержку внутриутробного развития плода, приводил к высокой частоте вирусных инфекций у беременных. У новорожденных от матерей, не получавших препарат железа, отмечалась высокая частота латентного дефицита железа (ЛДЖ) и железодефицитной анемии (ЖДА). Новорожденным из группы сравнения

© Ильенко Л.И., Богданова С.В., Гуреев А.Н., Лазарева С.И., Семашина Г.А., Обельчак Е.В.,
Пономарев Д.А., Чепурная Ю.Ю. 2023This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

по результатам лабораторной диагностики была проведена терапия ЛДЖ и ЖДА, однако до 6 месяцев сохранялись более низкие показатели физического развития и нервно-психического развития (НПР). В постнатальном периоде отмечалась прямая корреляция между профилактическим приемом препаратов железа кормящей матерью и возникновением латентного дефицита железа и ЖДА у ребенка. **Выводы.** Полученные данные позволяют говорить о высокой эффективности профилактического приема препаратов железа беременной и кормящей женщиной, для снижения риска патологического течения беременности и родов, влияя на показатели физического, НПР новорожденного и грудного ребенка. Даже при своевременном устранении железодефицита у новорожденного, задержка физического и НПР отмечается до 6 месяцев. Проведенный анализ влияния дефицита железа у беременной и кормящей матери на течение антенатального периода, родов и состояния здоровья ребенка диктует необходимость профилактики с позиций персонифицированного подхода.

Ключевые слова: дефицит железа, гестация, антенатальный период, беременные женщины, антенатальная профилактика, железодефицитная анемия, дети, новорожденные, патология беременности, грудное вскармливание

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Л.И. Ильенко, С.В. Богданова, А.Н. Гуреев, С.И. Лазарева, Г.А. Семашина, Е.В. Обельчак, Д.А. Пономарев, Ю.Ю. Чепурная — дизайн исследования, сбор и обработка материала, обзор по теме публикации, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Исследование проводилось в соответствии с решением Этического комитета Городской клинической больницы имени В.В. Виноградова, г. Москва, Россия.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), обработку и публикацию персональных данных.

Поступила 11.03.2023. Принята 17.04.2023.

Для цитирования: Ильенко Л.И., Богданова С.В., Гуреев А.Н., Лазарева С.И., Семашина Г.А., Обельчак Е.В., Пономарев Д.А., Чепурная Ю.Ю. Прогнозирование и профилактика железодефицитных состояний у детей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. No 2. С. 218—227. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-218-227

Iron deficiency conditions prediction and prevention in children

Lydia I. Ilyenko¹ , Svetlana V. Bogdanova¹ ✉, Aleksey N. Gureev¹ , Svetlana I. Lazareva¹ , Galina A. Semashina¹ , Elena V. Obelchak² , Dmitry A. Ponomarev² , Julia Y. Chepurnaya² 

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Branch No. 1 Maternity Hospital, Moscow, Russian Federation
✉ 2891photina@mail.ru

Abstract. The relevance of iron deficiency issues is due to the high frequency and tendency to steady growth, affecting the quality of life of the population. Pregnant, lactating women and young children are at high risk of developing iron deficiency conditions. Among pregnant women, a direct correlation was found between iron deficiency in the early stages of gestation

and the pathological course of pregnancy and childbirth, lower indicators of physical, psychomotor development of children. *Materials and methods.* A prospective cohort study of 248 mother–child pairs was conducted. Pregnant, lactating women: the main group—women who received iron preparations during registration—106 persons, the comparison group—those who did not receive iron preparations—142. Inclusion criteria: absence of exacerbation of chronic pathology, allergic reactions, gastrointestinal pathology, infectious diseases. The women were examined at the end of the 3rd trimester and the postpartum period. Catamnestic observation was carried out for 248 children born to pregnant women. All children were observed with the informed consent of their parents. The duration of observation was up to a year. The children of the main group (106) and the comparison group (142) were singled out. Children of the main group on natural feeding (98) were divided into two subgroups. The first subgroup—47 children whose mothers received iron preparations during lactation, the second subgroup—51 children whose mothers did not receive iron subsidies. An assessment of the somatic status, a general clinical examination was carried out. *Results and Discussion.* Based on the data obtained using the statistical method of analysis, it was found that iron deficiency in the antenatal period significantly increased the frequency of premature birth, caused a deficiency of birth weight, heart disease, and led to a high frequency of viral infections in pregnant women. In newborns, from mothers who did not receive the iron preparation, a high frequency of latent iron deficiency (LID) and iron deficiency anemia (IDA) was noted. Newborns from the comparison group, according to the results of laboratory diagnostics, were treated with LID and IDA, however, lower indicators of physical development, NPR remained until 6 months. In the postnatal period, there was a direct correlation between the prophylactic intake of iron preparations by a nursing mother and the occurrence of latent iron deficiency and IDA in a child. *Conclusion.* The data obtained allow us to speak about the high effectiveness of preventive iron supplementation by a pregnant and lactating woman, to reduce the risk of pathological pregnancy and childbirth, affecting the indicators of physical and neuropsychic development (NPD) of a newborn and an infant. Even with the timely elimination of iron deficiency in a newborn, the delay in physical and NPR is noted up to 6 months. The analysis of the effect of iron deficiency in pregnant and nursing mothers on the course of the antenatal period, childbirth and the state of the child's health dictates the need for prevention from the standpoint of a personalized approach.

Key words: iron deficiency, gestation, antenatal period, pregnant women, antenatal prevention, iron deficiency anemia, children, newborns, pregnancy pathology, breastfeeding

Funding. The authors state that there is no external funding.

Author contributions. L.I. Ilyenko, S.V. Bogdanova, A.N. Gureev, C.I. Lazareva, G.A. Semashina, E.V. Obelchak, D.A. Ponomarev, Yu. Yu. Chepurnaya—research design, collection and processing of material, review on the topic of publication, writing of the work, and final approval of the version for publication. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the decision of the Ethics Committee of the City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russia.

Acknowledgements—not applicable.

Consent for publication. All patients provided voluntary informed consent to participate in the study according to the Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki—Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), processing and publishing of personal data.

Received 11.03.2023. Accepted 17.04.2023.

For citation: Ilyenko LI, Bogdanova SV, Gureev AN, Lazareva CI, Semashina GA, Obelchak EV, Ponomarev DA, Chepurnaya YuYu. Iron deficiency conditions prediction and prevention in children. *RUDN Journal of Medicine.* 2023;27(2):218—227. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-218-227

Введение

По данным ВОЗ, железодефицитная анемия (ЖДА) и латентный дефицит железа (ЛДЖ) занимают ведущее место в структуре заболеваемости системы кроветворения, составляя от 25 до 50 %. В 2021 году Минздравом России были утверждены клинические рекомендации «Железодефицитная анемия», где были отражены этиология, классификация, дифференциальная диагностика, алгоритм обследования пациентов с латентным дефицитом железа, ЖДА и профилактические аспекты. Биологическая ценность железа связана с участием в процессах дыхания, кроветворения, иммунных и окислительно-восстановительных реакциях.

Железодефицитная анемия характеризуется снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, что приводит к нарушению образования гемоглобина и эритроцитов и трофическим нарушениям в тканях [1]. Для латентного дефицита железа характерно истощение депо железа при неизменном уровне гемоглобина [1].

Высокая частота распространенности приходится на беременных и кормящих женщин и детей раннего возраста, что связано с увеличением потребности в данном микроэлементе [2]. Недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде влияет на течение беременности, увеличивая частоту преждевременных родов, вызывая задержку внутриутробного развития, во время родов увеличивается риск кровотечений и слабости родовой деятельности, в постнатальном периоде у детей отмечаются более низкие показатели физического и психомоторного развития [3].

В период пандемии COVID 19 многочисленные мировые данные показали, что дефицит железа оказывает определенное влияние на гуморальное, клеточное и неспецифические звенья иммунитета, что играет важную роль в ответной реакции на патоген [4].

Восполнение дефицита микронутриентов, рациональное питание беременной и лактирующей женщины, естественное вскармливание формирует физиологические основы здоровья ребенка. Выявлена прямая корреляция дефицита микронутриентов

у беременных и кормящих женщин и высокой частотой осложнений беременности и родов [5].

Во время беременности отмечается тенденция к неуклонному росту потребности в железе, составляя от 1 мг/сут. в первом триместре до 5 мг/сут в третьем триместре [6–8].

Клинические проявления дефицита железа у беременных характеризуются анемическим и сидеропеническим синдромами. К проявлениям анемического синдрома, вызывающим тканевую гипоксию, относятся: головокружения, астения, обморочные состояния, бледность кожи и слизистых, тахикардия, одышка при физической нагрузке. Для сидеропенического синдрома характерно извращение вкуса, обоняния, дефицит миоглобина, что вызывает повышенную утомляемость и мышечную слабость, артериальную гипотонию, ломкость волос, ногтей, сухость кожных покровов, пародонтоз, кариес, поражение ЖКТ, вследствие нарушения синтеза коллагена клинически проявляется голубыми склерами [9].

Предпосылки для развития анемии у беременных женщин связаны с фетоплацентарным комплексом и перераспределением железа для плода, что приводит к снижению его содержания в сыворотке крови, костном мозге и депо. Течение родов часто сопровождается кровопотерей, что неблагоприятно влияет на уровень гемоглобина. В период грудного вскармливания отмечается увеличение потребности в железе, что диктует необходимость в коррекции микро- и макронутриентного статуса кормящей матери.

Цель: оптимизация помощи детскому населению с позиции персонифицированного подхода с использованием комплекса статистических и математических методов анализа.

Материалы и методы

Настоящее исследование было выполнено в Городской клинической больнице имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы» Филиал № 1, Родильный дом. Исследование проводилось в соответствии с решением этического

комитета Городской клинической больницы имени В.В. Виноградова, г. Москва.

У всех пациенток было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), обработку и публикацию персональных данных.

При помощи комплекса статистических и математических методов анализа был разработан персонифицированный подход для оптимизации помощи детскому населению начиная с антенатального периода.

Были изучены 248 пар «мать–ребенок». Основную группу составили 106 беременных, получающих препарат железа с момента постановки на учет 60 мг. фумарата железа (рекомендации ВОЗ). В группу сравнения вошли 142 женщины, под амбулаторным наблюдением.

Критерии оценки результатов исследования: клиническое обследование, лабораторно-инструментальная диагностика, математико-статистические методы.

Статистическая обработка фактического материала выполнена с применением программы

Microsoft excel 2007, при помощи пакетов прикладных программ StatSoft Statistica 12.0 [10, 11]. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) использовался критерий χ^2 Пирсона. Данные в группах расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$ или статистически высоко значимые при $p < 0,01$.

При оценке степени влияния факторов риска нами использовались статистические и математические приемы. По таблицам сопряженности были произведены расчеты наиболее значимых факторов риска в антенатальном и постнатальном периоде. Проводился расчет абсолютного риска (АР). Для этого все наблюдаемые дети были разделены в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска (экспонируемая выборка и неэкспонируемая выборка) на 2 основные группы.

Беременные были обследованы в конце 3 триместра и послеродовом периоде, проведен сбор анамнеза, течения антенатального и постнатального периода с оценкой факторов риска, ранжированием, оценка микронутриентного статуса по обеспеченности железом, корреляция особенности течения беременности и родов у матерей и состояние здоровья новорожденных (таблица 1).

Течение антенатального и постнатального периода

Таблица 1.

The course of the antenatal and postnatal period

Table 1.

Особенности течения беременности и родов, неонатального периода/ Features of the course of pregnancy and childbirth, the neonatal period	Основная группа n=106 Main group n=106		Группа сравнения n=142 Comparison group n=142	
	Абс.	%	Абс.	%
Вирусные инфекции у беременных/Viral infections in pregnant women	16*	15	67	47
Преждевременные роды/Premature birth	8	7	14	10
Слабость родовой деятельности/Weakness of labor activity	10	9	23	16
Кровотечения/Bleeding	2	1	7	5
Гипогалактия/Hypogalactia	19*	18	43	30
ЗВУР/IGR	5*	4	22	16
Неврологическая симптоматика у грудных детей/Neurological symptoms in infants	8*	7	14	10
Дефицит массо-ростовых показателей/Deficit of mass-growth indicators	16*	15	33	23

Особенности течения беременности и родов, неонатального периода/ Features of the course of pregnancy and childbirth, the neonatal period	Основная группа n=106 Main group n=106		Группа сравнения n=142 Comparison group n=142	
	Абс.	%	Абс.	%
Морфофункциональная незрелость (МФН)/Morphofunctional immaturity	6	5	11	8
Недостаточность железа у новорожденных/Iron deficiency in newborns	17*	16	132	92
Диспепсия новорожденных/Dyspepsia of newborns	16*	15	45	32
Большая потеря массы тела у новорожденных/Large body weight loss in newborns	9*	8	30	21
Отсроченная эпителизация пупочной/ ранки/Delayed epithelialization of the umbilical wound	7*	6	21	15

Примечание: ЗВУР — задержка внутриутробного развития; *критерий χ^2 Пирсона, различия достоверны при $P < 0,05$.

Note: IGR — intrauterine growth retardation; *Pearson's criterion χ^2 , the differences are significant at $P < 0.05$

В двух группах проводили анализ уровня сывороточного железа ОЖСС, трансферрина, ферритина. Дети от женщин основной группы на естественном вскармливании были разделены на 2 подгруппы: в первой подгруппе кормящие женщины получали препарат железа, во второй подгруппе женщины не получали препарат железа. В 3 и 5 месяцев (до введения прикорма) была проведена оценка анализа уровня сывороточного железа ОЖСС, трансферрина, ферритина у детей.

У детей была проведена оценка физического развития (ФР), нервно-психического развития (НПР).

Результаты и обсуждение

На основании полученных данных с помощью статистического метода анализа дефицит железа в антенатальном периоде достоверно увеличивал частоту преждевременных родов, вызывал дефицит массы при рождении, МФН, ЗВУР, приводил к высокой частоте вирусных инфекций у беременных женщин. Течение родов у женщин с дефицитом железа сопровождалось высокой частотой кровотечений и слабостью родовой деятельности.

У новорожденных детей от женщин из группы сравнения отмечалась большая потеря массы, диспепсия, недостаточность железа (рис. 2).

Абсолютный риск — доля больных от объема группы. Рассчитывается для экспонируемых и неэкспонируемых лиц. Формула для определения абсолютного риска в экспонируемой группе:

$$AP_{\text{э}} = a/A$$

Формула для определения абсолютного риска в неэкспонируемой группе:

$$AP_{\text{н}} = c/B$$

На фоне терапии ЖДА частота осложнений беременности и родов не превышала среднестатистические показатели, что говорит о высокой эффективности упреждающей профилактики, что совпадает с литературными данными [12–17].

Несбалансированный рацион, дефицит микронутриентов, в том числе и железа в крови у 60–78 % беременных и кормящих женщин диктует необходимость проведения прегравидарной подготовки с обучением принципам рационального питания, а также обоснованность профилактического приема препаратов железа на протяжении всего периода гестации и грудного вскармливания [18–21].

Абсолютный риск (АР)

Absolute Risk (AR)

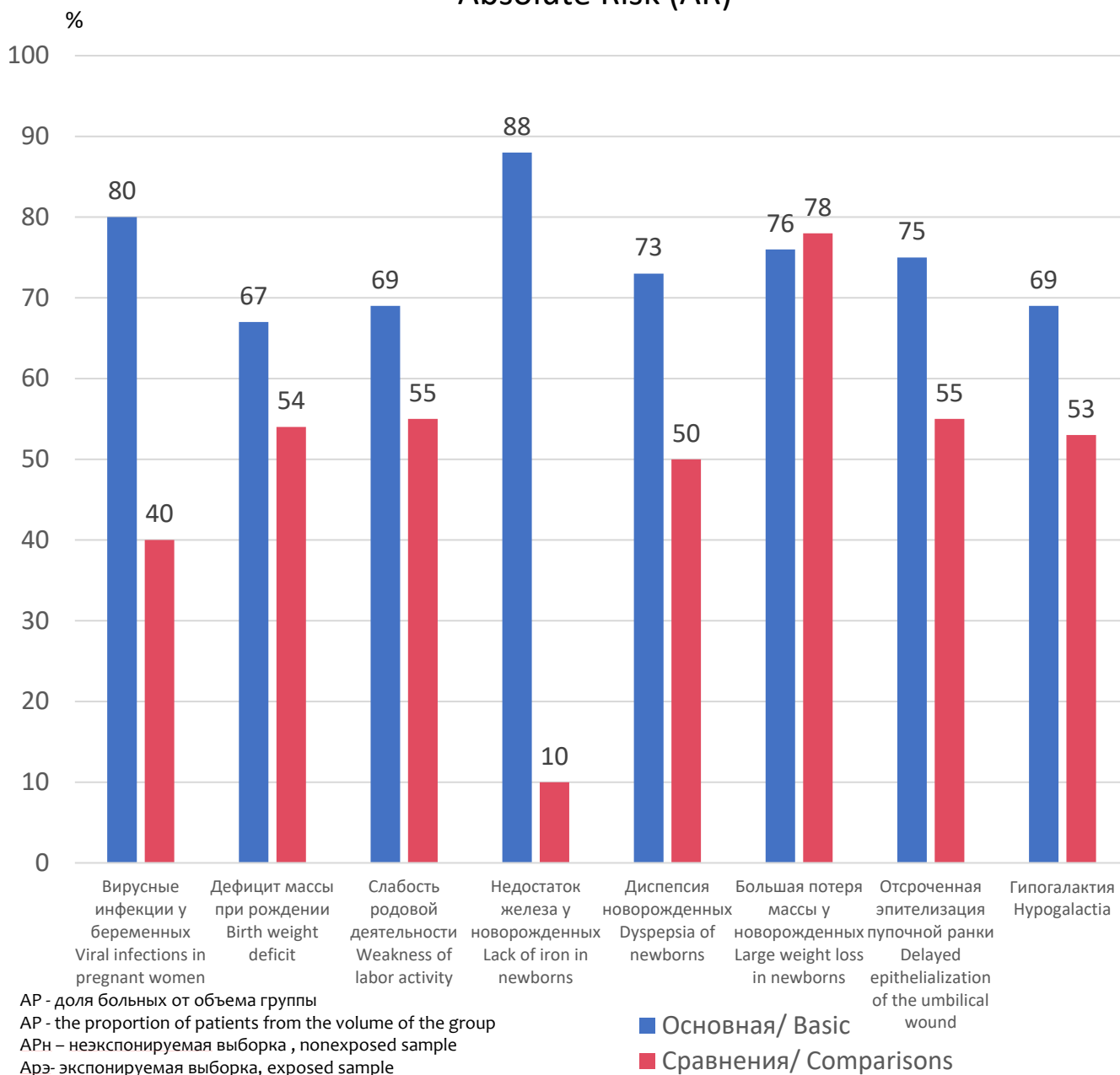


Рис. 2. Прогностическая значимость недостаточности железа

Fig. 2. Prognostic significance of iron deficiency

Выводы

Рост соматической патологии женщин фертильного возраста, высокая частота применения РВТ, оперативное родоразрешение, избыточная медикаментозная нагрузка, в том числе ГК, диктует необходимость применения упреждающей профилактики в акушерстве и гинекологии, неонатологии и педиатрии. Для снижения частоты перинатальной патологии необходимо проведение предгравидарной подготовки с коррекцией микронутриентного статуса, выявлением дефицита железа у всех беременных женщин, в том числе скрининг на латентный дефицит железа.

Выделение женщин и новорожденных, относящихся к группам высокого риска (соматическая патология, применения РВТ, инфекционная патология, в том числе перенесенная коронавирусная инфекция) с выявлением дефицита железа и своевременной коррекцией, комплаентностью к терапии позволяет снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений, влияя на показатели физического и нервно-психического развития, снижая риск развития фетоплацентарной недостаточности, ЗВУР, в связи с чем необходимо акцентировать внимание акушеров-гинекологов на проблеме диагностики и лечения дефицита железа у беременных и кормящих женщин, детей раннего возраста.

Обратимость железодефицитных состояний дает широкие возможности с позиций профилактики.

На фоне терапии ЖДА частота осложнений беременности и родов не превышает среднестатистические показатели, что совпадает с литературными данными.

Наличие биохимических маркеров позволяют своевременно назначить терапию при отсутствии клинической картины на ранних стадиях ЖДА.

Правильное питание беременных и кормящих женщин, коррекция микро- и макронутриентной недостаточности является одним из важных условий нормального течения беременности и родов, поддержания здоровья беременной и обеспечения адекватного роста и развития плода, а затем и новорожденного ребенка.

Персонализированный подход, составление прогностического сценария развития с учетом комплексного воздействия факторов риска, с ранжированием их по степени значимости у беременных и кормящих женщин снижает риск развития железодефицитных состояний у их детей, благоприятно влияя на показатели физического, нервно-психического развития.

Библиографический список

1. Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия» 2021–2022–2023, разработанные Национальным гематологическим обществом, Национальным обществом детских гематологов и онкологов. Утверждены Минздравом РФ 09.09.2021.
2. Госпитальная педиатрия: учебник / под ред. С.В. Бельмера, Л.И. Ильенко. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2022. 1072 с.
3. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Ильенко Л.И. Диетотерапия и Коррекция Витаминно-минеральной Недостаточности у детей с Аллергическими заболеваниями. ДИКОВИНА. М.: Издательство РАМН. 2018.
4. Bassi V, Apuzzi V, Calderaro F, Piroddi M. Successful Treatment of Iron Deficiency Anemia with Ferric Carboxymaltose in an Elderly Patient with Multiple Comorbidities and COVID-19 // *Cureus*. 2021. V. 13. № 8. С. 16997. doi: 10.7759/cureus.16997.
5. Грекова А.В., Богданова С.В. Прогнозирование и профилактика развития железодефицитных состояний у детей в антенатальном и постнатальном периоде // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. Т. 65. № 4. С. 376–377.
6. Jacobs P. Equivalent bioavailability of iron from ferrous salts and a ferric polymaltose complex. *Clinical and experimental studies // Arzneimittelforschung*. 1987. V. 37 (1A). P. 113–116.
7. Arvas A., Gur E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? // *Turk J Pediatr*. 2000. V. 42. № 4. P. 352–354.
8. Teucher B., Olivares M., Cori H. Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids // *Int J Vitam Nutr Res*. 2004. V. 74. № 6. P. 403–419.
9. Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020. Т. 8. № 4. С. 28–36. DOI: 10.24411/2303–9698–2020–14004.
10. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М., 2006. 304 с.
11. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина. 1978. 294 с.
12. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253–21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.07.2021.
13. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization, 2020.

14. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited // *J. Intern. Med.* 2020. V. 287. N 2. P. 153–170. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13004>.

15. Gafter-Gvili A., Schechter A., Rozen-Zvi B. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease // *Acta Haematol.* 2019. Vol. 142. P. 44–50. DOI: <https://doi.org/10.1159/000496492>.

16. Enns R.A., Hookey L., Armstrong D., Bernstein C.N., Heitman S.J., Teshima C. Leontiadis G.I., Tse F., Sadowski D. Clinical practice guidelines for the use of video capsule endoscopy // *Gastroenterology.* 2017. V. 152. P. 497–514. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.032.

17. Pennazio M., Spada C., Eliakim R., Keuchel M., May A., Mulder C.J., Rondonotti E., Adler S.N., Albert J., Baltes P., Barbaro F., Cellier C., Charton J.P., Delvaux M., Despott E.J., Domagk D., Klein A., McAlindon M., Rosa B., Rowse G., Sanders D.S., Saurin J.S., Sidhu R., Dumonceau J.M., Hassan C., Gralnek I.M. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline // *Endoscopy.* 2015. V. 47. P. 352–376. doi: 10.1055/s-0034-1391855.

18. Baker R.D., Greer F.R. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age) // *Pediatrics.* 2010. V. 126. P. 1040–1050. doi: 10.1542/peds.2010-2576.

19. Toblli J., Brignoli R. Iron (III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia // *Arzneimittelforschung.* 2011. V. 57. P. 431–438. doi: 10.1055/s-0031-1296692.

20. Resolution WHA65.6. Comprehensive implementation plan on maternal, infant and young child nutrition // Sixty-Fifth World Health Assembly, Geneva, May, 21–26, 2012. Resolutions and Decisions, Annexes. Geneva: World Health Organization, 2012. P. 12–13. URL: http://www.who.int/nutrition/topics/WHA65.6_resolution_en.pdf [Accessed 2023 April 02].

21. Weatherall D.J. The inherited disorders of haemoglobin: an increasingly neglected global health burden // *Indian J. Med. Res.* 2011. V. 134, No. 4. P. 493–497.

References

1. Clinical recommendations “Iron deficiency anemia” 2021–2022–2023, developed by the National Hematology Society, the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 09.09.2021.

2. Hospital pediatrics: textbook. Ed. by Belmer SV, Ilyenko LI. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 1072 p.

3. Tutelyan VA, Nikityuk DB, Ilyenko LI. Diet therapy and correction of vitamin and mineral deficiency in children with allergic diseases. ODDITY Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences; 2018.

4. Bassi V, Apuzzi V, Calderaro F, Piroddi M. Successful Treatment of Iron Deficiency Anemia with Ferric Carboxymaltose

in an Elderly Patient with Multiple Comorbidities and COVID-19. *Cureus.* 2021;13(8):16997. doi: 10.7759/cureus.16997.

5. Grekova AV, Bogdanova SV. Prognosis and prevention of iron deficiency in children in the antenatal and postnatal period. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(4):376–377.

6. Jacobs P. Equivalent bioavailability of iron from ferrous salts and a ferric polymaltose complex. *Clinical and experimental studies. Arzneimittelforschung.* 1987;37(1A):113–116.

7. Arvas A, Gur E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? *Turk J Pediatr.* 2000;42(4):352–354.

8. Teucher B, Olivares M, Cori H. Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. *Int J Vitam Nutr Res.* 2004;74(6):403–419.

9. Resolution of the Council of Experts on iron deficiency anemia in women. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2020;8(4):28–36. doi: 10.24411/2303-9698-2020-14004.

10. Sergienko VI, Bondareva IB. Mathematical statistics in clinical research. Moscow; 2006. 304 p.

11. Gubler EV. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes. Leningrad: Medicine. 1978. 280 p.

12. Methodological recommendations MP 2.3.1.0253–21 “Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation”, approved by the head of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well — being — the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on 07.22.2021.

13. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization. 2020.

14. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J. Intern. Med.* 2020;287(2):153–170. doi: 10.1111/joim.13004.

15. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Acta Haematol.* 2019;142:44–50. doi: 10.1159/000496492.

16. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, Bernstein CN, Heitman SJ, Teshima C. Leontiadis, GI, Tse F, Sadowski D. Clinical practice guidelines for the use of video capsule endoscopy. *Gastroen-terology.* 2017;152:497–514. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.032>.

17. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, Rondonotti E, Adler SN, Albert J, Baltes P, Barbaro F, Cellier C, Charton JP, Delvaux M, Despott EJ, Domagk D, Klein A, McAlindon M, Rosa B, Rowse G, Sanders DS, Saurin JS, Sidhu R, Dumonceau JM, Hassan C, Gralnek IM. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy.* 2015;47:352–376. doi: 10.1055/s-0034-1391855.

18. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126:1040–1050. Doi: 10.1542/peds.2010–2576.
19. Toblli J, Brignoli R. Iron (III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia. *Arzneimittelforschung*. 2011;57:431–438. doi: 10.1055/s-0031–1296692.
20. Resolution WHA65.6. Comprehensive implementation plan on maternal, infant and young child nutrition // Sixty-Fifth World Health Assembly, Geneva, May, 21–26, 2012. Resolutions and Decisions, Annexes. Geneva: World Health Organization, 2012. P. 12–13. URL: http://www.who.int/nutrition/topics/WHA65.6_resolution_en.pdf [Accessed 2023 April 02].
21. Weatherall DJ. The inherited disorders of haemoglobin: an increasingly neglected global health burden. *Indian J. Med. Res.* 2011;134(4):493–497.

Ответственный за переписку: Богданова Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: 2891photina@mail.ru

Ильенко Л.И. SPIN-код 7606–2863, ORCID 0000–0001–8375–4569
Богданова С.В. SPIN-код 8121–5264, ORCID 0000–0003–4808–8788
Гуреев А.Н. ORCID 0009–0005–4515–6185
Лазарева С.И. ORCID 0009–0006–4437–7100
Семашина Г.А. ORCID 0009–0008–8352–3793
Обельчак Е.В. ORCID 0009–0006–1555–7858
Пономарев Д.А. ORCID 0009–0006–6588–9025
Чепурная Ю.Ю. ORCID 0009–0002–1971–7426

Corresponding author: Bogdanova Svetlana Vladimirovna — MD, PhD, associate professor of the Department of hospital pediatrics No. 2 of the Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Ostrovityanova str., 1, Moscow, Russian Federation. E-mail: 2891photina@mail.ru

Ilyenko L.I. ORCID 0000–0001–8375–4569
Bogdanova S.V. ORCID 0000–0003–4808–8788
Gureev A.N. ORCID 0009–0005–4515–6185
Lazareva S.I. ORCID 0009–0006–4437–7100
Semashina G.A. ORCID 0009–0008–8352–3793
Obelchak E.V. ORCID 0009–0006–1555–7858
Ponomarev D.A. ORCID 0009–0006–6588–9025
Chepurnaya Y.Y. ORCID 0009–0002–1971–7426




ХИРУРГИЯ SURGERY

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-2-228-245
EDN FVJUUDA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Оценка эффективности экспертной системы принятия врачебных решений в диагностике острого аппендицита

С.З. Бурневич  , Н.С. Масленко 

Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова, г. Москва, Российская Федерация
 burnslavomir@mail.ru

Аннотация. Актуальность. В отделениях неотложной хирургии своевременная диагностика является базовым критерием качественного оказания медицинской помощи. Одним из перспективных направлений в предупреждении диагностических ошибок рассматривается применение в клинической практике экспертных систем поддержки принятия врачебных решений (ЭСППВР). Целью настоящего исследования является сравнительное изучение диагностической эффективности ЭСППВР при остром аппендиците (ОА) на различных этапах дифференциальной диагностики острых заболеваний органов брюшной полости (ОЗОБП). Материалы и методы. В исследовании выполнен ретроспективный анализ результатов диагностики 150 пациентов с различными формами ОА с последующей обработкой структурированных клинических, лабораторных и инструментальных данных с помощью оригинальной версии ЭСППВР. Результаты и обсуждения. Установлено, что на всех уровнях автоматизированной оценки симптомов и признаков ОА ЭСППВР односторонне и последовательно моделирует этапы стандартной диагностической программы обследования пациента с болями в животе. В зависимости от итоговых параметров индикации ЭСППВР позволяет дифференцировать варианты клинических проявлений ОА с идентификацией категорий сложности диагностики, имевшей место в хирургической практике. Приводятся данные релевантности и валидности ЭСППВР при дифференциальной диагностике ОЗОБП. Отмечается роль экспертной системы для интенсификации клинических рассуждений врача и предупреждения диагностических ошибок в неотложной абдоминальной хирургии. Выводы. Полученные данные свидетельствуют о сравнимой диагностической эффективности предлагаемой версии ЭСППВР с точностью диагностики врача-хирурга. Результаты доклинического использования ЭСППВР позволяют рекомендовать клиницисту ее применение в формате интерактивного «когнитивного помощника» при возможных затруднениях и сомнениях в дифференциальной диагностике ОЗОБП.

© Бурневич С.З., Масленко Н.С., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Ключевые слова: острый аппендицит, неотложная абдоминальная хирургия, диагностическая ошибка, клинические рассуждения, средство проверки симптомов, система поддержки принятия врачебных решений

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Вклад авторов: С.З. Бурневич — обзор литературы, концепция, дизайн, сбор и обработка материалов исследования, анализ полученных данных и подготовка рукописи. Н.С. Масленко — обработка, редакция и перевод текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — необходимо отметить самоотверженную работу всего коллектива ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ», благодаря которой мы смогли реализовать цели и задачи исследования.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 26.03.2023. Принята 24.04.2023.

Для цитирования: Бурневич С.З., Масленко Н.С. Оценка эффективности экспертной системы принятия врачебных решений в диагностике острого аппендицита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. No 2. С.228—245. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-228-245

Evaluation of the efficiency of the expert medical decision making system in diagnosis acute appendicitis

Slavomir Z. Burnevich  , Nikita S. Maslenko 

City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russian Federation

Abstract. Relevance. Timely diagnosis is the basic criterion for the quality of medical care in emergency department. One of the promising directions in the prevention of diagnostic errors is the use in clinical practice of the expert decision support system (EDSS). *The aim* of this study was a comparative analysis of the diagnostic efficiency of EDSS in acute appendicitis (AA) at various stages of the differential diagnosis of acute abdominal pain (AAP). *Materials and methods.* The study performed a retrospective analysis of the diagnostic results of 150 patients with various forms of AA, followed by the processing of structured clinical, laboratory and instrumental data using the original version of EDSS. *Results and Discussion.* It has been established that EDSS unidirectionally and sequentially models the stages of a standard diagnostic program for examining a patient with AAP at all levels of automated assessment of symptoms and signs of AA. Depending on the final parameters of the indication, the EDSS makes it possible to differentiate the variants of AA clinical scenarios with the identification of categories of diagnostic complexity that occurred in surgical practice. The data of relevance and validity of EDSS in the differential diagnosis of AAP are presented. The role of the expert system for the intensification of the doctor's clinical reasoning and the prevention of diagnostic errors in emergency abdominal surgery is noted. *Conclusion.* The data obtained indicate a comparable diagnostic efficiency of the proposed version of EDSS with the accuracy of the diagnosis of a surgeon. The results of the preclinical use of EDSS allow

the clinician to recommend its use in the format of an interactive “cognitive assistant” in case of possible difficulties and doubts in the differential diagnosis of AAP.

Key words: acute appendicitis, emergency abdominal surgery, diagnostic error, clinical reasoning, symptom checker, medical decision support system

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. S.Z. Burnevich — literature review, concept, design, collection and processing of research materials, analysis of the data obtained and preparation of the manuscript. N.S. Maslenko — processing, editing and translation of the article. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. Authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements. It is important to note the selfless work of the entire staff of the State Medical Institution Vinogradov City Clinical Hospital, which helped to realize the goals and objectives of the study.

Consent for publication — not applicable.

Received 26.03.2023. Accepted 24.04.2023.

For citation: Burnevich SZ, Maslenko NS. Evaluation of the effectiveness of the expert system of medical decision-making in the diagnosis of acute appendicitis. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(2):228—245. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-228-245

Введение

По современным представлениям, диагностические ошибки представляют собой недостаточно изученную проблему оказания медицинской помощи. Так, по сравнению с нарушениями в выборе тактики лечебных мероприятий дефектам диагностики исторически уделяется меньше внимания [1, 2]. Далеко не все медицинские организации сосредотачивают свое пристальное внимание на изучении роли несвоевременной диагностики, что затрудняет понимание как истинной распространенности этого явления в медицинской среде, так и объективную оценку разнообразных последствий диагностических ошибок [3].

Существует серьезная озабоченность по поводу диагностических ошибок в отделениях неотложной помощи, где дефекты диагностики составляют 5,7 %, а связанные с ними неблагоприятные последствия варьируются от 0,3 % до 2 % [4]. В неотложной абдоминальной хирургии, где нет права на ошибку,

принятие своевременных диагностических решений при острых заболеваниях органов брюшной полости (ОЗОБП) является одним из ключевых моментов в оказании качественной медицинской помощи [5–9].

Особый интерес представляет изучение проблемы несвоевременной диагностики с привлечением экспертных систем поддержки принятия врачебных решений (ЭСППВР). Цифровые помощники дифференциальной диагностики при ОЗОБП только начинают свой жизненный цикл в медицинской практике и все еще недоступны для практического применения [10, 11]. Исследования ЭСППВР показали, что с медицинской и технологической точек зрения клиницисты обоснованно опасаются недостаточной точности и интерпретируемости результатов оценки с помощью цифровых инструментов [12–14].

Применение ЭСППВР в неотложной абдоминальной хирургии невозможно без доклиническо-

го изучения ее эффективности на основе данных комплексного обследования пациента, архивированных в медицинских картах стационарного больного. Наше внимание привлекла возможность комплексной оценки эффективности диагностических мероприятий при остром аппендиците (ОА) с привлечением одной из версий ЭСППВР, разработанной на базе отделения контроля качества оказания медицинской помощи ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ» в сотрудничестве с кафедрой «Медико-технического менеджмента» МГТУ им. Н.Э. Баумана [15].

Целью настоящего исследования является изучение эффективности ЭСППВР при ОА в каче-

стве цифрового помощника на различных этапах дифференциальной диагностики ОЗОБП.

Материалы и методы

Инструмент ЭСППВР представляет собой приложение, портированное на носимое мобильное устройство (смартфон/планшет) с интерфейсом структурированных данных. Пользователь экспертной системы на дисплее устройства выбирает из предлагаемых двух вариантов один ответ: имеется или отсутствует тот или иной структурированный признак заболевания (рисунок 1).

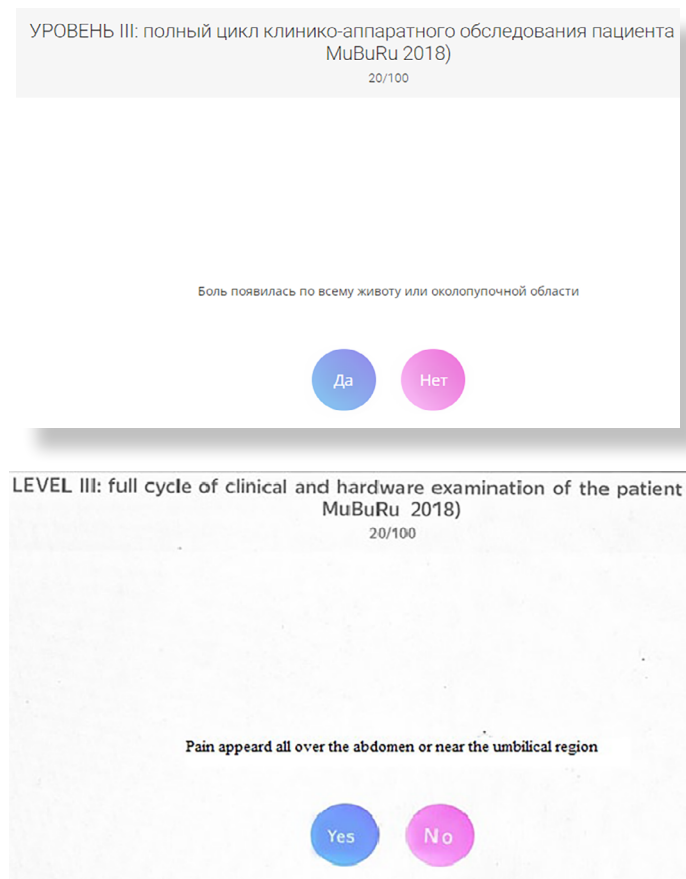


Рис. 1. Снимок экрана дисплея ЭСППВР на одном из циклов (анамнез заболевания) обработки параметров пациента с острым аппендицитом

Fig. 1. Screenshot of the EDSS display on one of the cycles (disease history) of processing the parameters of a patient with acute appendicitis

УРОВЕНЬ III: полный цикл клинико-аппаратного обследования пациента
(MuBuRu 2018)

Результат

- 74% Острый аппендицит
- 69% Острый панкреатит
- 61% Перфорация гастродуоденальной язвы
- 61% Перфорация опухоли или дивертикула толстой кишки
- 60% Острый холецистит
- 59% Острое нарушение мезентериального кровообращения
- 54% Острая кишечная непроходимость
- 47% Желудочно-кишечное кровотечение
- 37% Желчная или кишечная колика

LEVEL III: full cycle of clinical and hardware examination of the patient
(MuBuRu 2018)

Result

- 74% Acute appendicitis
- 69% Acute pancreatitis
- 61% Perforation of gastroduodenal ulcer
- 61% Perforation of a tumor or diverticulum of the colon
- 60% Acute cholecystitis
- 59% Acute mesenteric ischemia
- 54% Acute intestinal obstruction
- 47% Gastrointestinal bleeding
- 37% Biliary or intestinal colic

Рис. 2. Снимок экрана дисплея ЭСППВР с результатами обработки параметров пациента с острым аппендицитом в виде рейтинга вероятных диагнозов

Fig. 2. Screenshot of the EDSS display with the results of processing the parameters of a patient with acute appendicitis in the form of a rating of probable diagnoses

По окончании цикла тестирования врач-пользователю выводится рейтинг распределения наиболее вероятных заболеваний в рамках девяти нозологических форм ОЗОБП «базы знаний». ЭСППВР предоставляет клиницисту спектр дифференциальных диагнозов, для которого вероятность каждого диагноза с учетом данных о пациенте указана в порядке приоритета (рисунок 2).

Параметры клинического состояния и результатов обследования пациента с ОА, извлеченные врачом-экспертом из медицинских карт стационарного больного, в дальнейшем внесены через интерфейс в ЭСППВР с автоматизированной обработкой медицинских данных пациента на трех уровнях.

Первый уровень ввода клинических признаков/симптомов пациента в ЭСППВР (первые 48 симптомов) имитирует начальный этап стандартного диагностического процесса. ЭСППВР проводит оценку структурированных данных, полученных из жалоб, анамнеза заболевания и жизни пациента, температуры тела, числа сердечных сокращений, параметров системного артериального давления и сердечного ритма. Второй уровень работы ЭСППВР, логически продолжающий первый и включающий в совокупности уже 76 симптомов/признаков заболевания, определяет диагностический поиск клинициста при первичном физикальном осмотре пациента. Заключительный, третий уровень обработки медицинских данных первичной медицинской документации в ЭСППВР включает сто структурированных параметров «базы знаний» цифрового инструмента и соответствует завершению цикла стандартного клинико-лабораторного и инструментального (УЗИ органов брюшной полости или забрюшинного пространства, малого таза / обзорная рентгенография органов брюшной полости) обследования пациента с ОЗОБП.

На всех трех уровнях обработки с помощью ЭСППВР диагностической информации пациента регистрировали выводимые на дисплей экспертной системы данные двух оценочных параметров: 1) приоритетное положение верифицированного

у пациента диагноза ОА в рейтинге девяти диагнозов ОЗОБП от наиболее вероятного к менее вероятному; 2) «коэффициент подобия» (КП) ОА, выраженного в процентах, который характеризует степень схожести (идентичности) представленного с помощью ЭСППВР диагноза с её «базой знаний».

Материалом исследования являются результаты ретроспективного анализа случайной выборки 150 медицинских карт стационарного больного с острым аппендицитом (ОА), находившихся на лечении в ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ» в период 2017–2021 гг. Диагноз ОА верифицирован на основании результатов комплексного клинического, лабораторного, инструментального и гистологического обследования в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по ОА [16].

В случаях, когда в течение первых трех часов диагностического поиска с момента обращения пациента в приемное отделение в рамках стандартной программы обследования фиксированный в медицинской документации диагноз не совпадал с окончательно верифицированным диагнозом ОА, клиническую ситуацию трактовали как «отсроченный диагноз» (ОД).

Анализ результатов исследования проведен с использованием методов параметрической (t — критерий Стьюдента) и непараметрической (критерии Фишера, χ^2 , Мак-Немара) статистики. Достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В зависимости от результатов гистологического исследования пациенты стратифицированы на три группы: с простым (ПОА) (15 пациентов), флегмонозным (ФОА) (111 пациентов) и гангренозным (ГОА) (24 пациента) формами ОА, демографические, клинико-патоморфологические и традиционные статистические данные которых представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение пациентов с различными формами острого аппендицита

Table 1.

Distribution of patients with various forms of acute appendicitis

Критерии сравнения\Comparison criteria	Патоморфологические формы\Pathomorphological forms		
	ПОА\SAA (n = 15)	ФОА\PAA (n = 111)	ГОА\GAA (n = 24)
Средний возраст (мин.-макс.)\Average age (min.-max.)	30,0 (19–43)	37,2 (18–91)	53,5 (19–88)
Число (%) пациентов женского пола\Number (%) of female patients	6 (40,0 %)	49 (44,1 %)	13 (54,2 %)
Средние сроки от начала заболевания к госпитализации, час.\Average time from the onset of the disease to hospitalization, hour.	45,9 (6–120)	22,6 (1,5–96)	48,5 (6–168)
Средние сроки от госпитализации к оперативному вмешательству, час. (мин.–макс.)\Average time from hospitalization to surgery, hour. (min.–max.)	8,8 (1–48)	5,3 (1–58)	7,5 (1–48)
Число (%) пациентов с ретроперионеальным\тазовым расположением червеобразного отростка, в том числе\Number (%) of patients with retroperitoneal\pelvic location of the appendix, including:			
– при расположении в малом тазу\when located in the small pelvis	2 (13,3 %)	19 (17,1 %)	6 (25,0 %)
– при ретроперитонеальном расположении\with retroperitoneal arrangement	1 (6,7 %)	5 (4,5 %)	3 (12,5 %)
Число (%) пациентов с перфорацией червеобразного отростка\Number (%) of patients with perforation of the appendix	–	19 (17,0 %)	18 (75,0 %)
Число (%) пациентов с местным перитонитом\Number (%) of patients with local peritonitis	–	15 (13,5 %)	4 (16,7 %)
Число (%) пациентов с распространенным перитонитом\Number (%) of patients with diffuse peritonitis	–	20 (18,0 %)	18* (75,0 %)
Число (%) пациентов с совпадением гистологического и интраоперационного диагнозов\Number (%) of patients with matching histological and intraoperative diagnoses	3 (20 %)	71*** (64 %)	24*** (100 %)
Среднее количество выполненных оперативных вмешательств (мин.-макс.)\Average number of surgical interventions performed (min.-max.)	1	1,1 (1–5)	1,04 (1–2)
Число (%) пациентов, проходивших лечение в ОРИТ\Number (%) of patients treated in the ICU	–	22 (19,9 %)	16* (66,7 %)
Средние сроки стационарного лечения, сут., (мин.-макс.)\Average terms of inpatient treatment, days, (min.-max.)	3,3	4,6 (1–21)	10,5 (3–38)
Средние сроки лечения в ОРИТ, сут., (мин.-макс.)\Average duration of treatment in the ICU, day., (min.-max.)	–	2,8 (0,3–19)	1,7 (0,3–5)

Примечание: ПОА – простой острый аппендицит; ФОА – флегмонозный острый аппендицит; ГОА – гангренозный острый аппендицит; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; достоверность различий ($p < 0.05$): * – ГОА с ФОА; ** – ГОА с ПОА; *** – ФОА с ПОА; ($p < 0.05$).

Note: SAA – simple acute appendicitis; PAA – phlegmonous acute appendicitis; GAA – gangrenous acute appendicitis; ICU – intensive care unit; significance of differences ($p < 0.05$): * – GAA with PAA; ** – GAA with SAA; *** – PAA with SAA; ($p < 0.05$)

Деструктивные формы (ФОА и ГОА) изменений червеобразного отростка верифицированы у 135 (90 %) пациентов. В 57 (38 %) наблюдениях развитие ОА осложнилось развитием перитонита

и у 37 (24,7 %) пациентов перфорацией червеобразного отростка. Несмотря на отсутствие существенных различий между группами отличительными особенностями деструктивных форм ОА являлись:

старший возраст пациентов, преобладание лиц женского пола, атипичное расположение червеобразного отростка, более длительный период от начала заболевания до обращения пациентов за медицинской помощью (за исключением ПОА), продолжительные сроки стационарного лечения, высокий удельный вес совпадения интраоперационного и гистологического диагнозов.

Средние сроки от обращения пациента в приемное отделение к оперативному вмешательству и удельный вес пациентов с ОД были выше при ПАО и ГОА. Результаты исследований показали, что доля пациентов с ОД при ПОА (66,7 %) была достоверно ($p < 0,05$) больше только по сравнению с ФОА (27 %) (Таблица 2).

Таблица 2.

Распределение пациентов с различными патоморфологическими формами острого аппендицита на различных этапах диагностики
Table 2.

Distribution of patients with various pathomorphological forms of acute appendicitis at various stages of diagnosis

Критерии сравнения\ Comparison criteria	Патоморфологические формы\ Pathomorphological forms		
	ПОА\ SAA (n = 15)	ФОА\ PAA (n = 111)	ГОА\ GAA (n = 24)
Число (%) пациентов с совпадением направительного диагноза скорой медицинской помощи с верифицированным диагнозом ОА\ The number (%) of patients with the coincidence of the directional diagnosis of emergency medical care with the verified diagnosis of AA	14 (93,3 %)	90 (81,1 %)	15** (62,5 %)
Число (%) пациентов с совпадением предварительного диагноза в приемном отделении с верифицированным диагнозом ОА\ The number (%) of patients with a coincidence of the preliminary diagnosis in the admission department with a verified diagnosis of AA	14 (93,3 %)	95 (85,6 %)	17 (70,8 %)
Число (%) пациентов с совпадением клинического диагноза в хирургическом отделении с верифицированным диагнозом ОА\ The number (%) of patients with a coincidence of the preliminary diagnosis in the emergency department with a verified diagnosis of AA	5# (33,3 %)	81 (73,0 %)	15 (62,5 %)
Число (%) пациентов с отсроченным диагнозом ОА, в том числе\ Number (%) of patients with delayed diagnosis of AA, including:	10# (66,7 %)	30 (27,0 %)	9 (37,5 %)
– число (%) пациентов, когда диагноз, установленный в хирургическом отделении, не исключал диагноз ОА\ The number (%) of patients when the diagnosis established in the surgical department did not exclude the diagnosis of AA	3 (20,0 %)	12 (10,8 %)	1 (4,2 %)
– число (%) пациентов, когда диагноз ОА в хирургическом отделении не установлен\ The number (%) of patients when the diagnosis of AA in the surgical department was not established	7# (46,7 %)	18 (16,2 %)	8 (33,3 %)

Примечание: ОА – острый аппендицит; ПОА – простой острый аппендицит; ФОА – флегмонозный острый аппендицит; ГОА – гангренозный острый аппендицит; достоверность различий ($p < 0,05$): * – ГОА с ФОА; ** – ГОА с ПОА; # – ПОА с ФОА.

Note: SAA – simple acute appendicitis; PAA – phlegmonous acute appendicitis; GAA – gangrenous acute appendicitis; significance of differences ($p < 0.05$): * – GAA with PAA; ** – GAA with SAA; *** – PAA with SAA; ($p < 0.05$)

На догоспитальном этапе при ПОА и ФОА совпадение направительного и окончательного диагноза превышало 80 %, тогда как наибольшие сложности диагностики для сотрудников скорой помощи представлял ГОА. На этапе приемного отделения эффективность диагностики улучшалась

по сравнению с догоспитальным этапом при всех формах ОА, однако не имела существенных ($p > 0,05$) различий.

Вместе с тем иная картина представлена на этапе госпитализации пациента в хирургическое отделение, когда через три часа от момента

обращения пациента в приемное отделение доля пациентов с точной диагностикой ОА уменьшилась при всех патоморфологических формах заболевания. В этом интервале времени пребывания пациента в стационаре самый низкий уровень удельного веса пациентов с своевременным диагнозом ОА выявлен при простом характере гистологических изменений червеобразного отростка (33,3 %). Из 10 случаев с ПОА у 7 пациентов при госпитализации в хирургическое отделение был установлен предварительный диагноз острый мезаденит или острый панкреатит, у 3 пациентов хирург полностью не смог исключить ОА в рамках двух предварительных диагнозов. В сравнительном аспекте трудностей дифференциальной диагностики ОА на этапе хирургического отделения следует отметить, что даже при флегмонозной и гангренозной его формам отсроченный диагноз имел место почти в каждом третьем (28,9 %) наблюдении.

Одним из важных факторов, определяющих трудности дифференциальной диагностики ОА с другими заболеваниями ОЗОБП, является ретроперитонеальное или в малом тазу расположение червеобразного отростка. Несмотря на тот факт, что при ОД, особенно деструктивных формах ОА, такое расположение червеобразного отростка встречалось чаще (22,4 %), чем в клинических наблюдениях, не вызвавших проблем в диагностике (15,8 %), эти различия не были достоверными ($p < 0,05$) как в общей группе пациентов, так и в структуре только деструктивных форм заболевания. Вместе с тем отмечено, что на этапе хирургического отделения при завершении стандартной программы рутинного обследования более чем у половины пациентов с расположением червеобразного отростка в полости малого таза (55,6 %) диагноз ОА и вовсе не был своевременно установлен. При забрюшинной и традиционной локализации червеобразного отростка частота ОД существенно не отличалась (33,3 % и 31 %, соответственно).

Для изучения параметров пациента, определяющих трудности дифференциальной диагностики ОА, проведен многофакторный анализ, который позволил установить, что независимыми

предикторами, достоверно определяющими несвоевременную диагностику ОА после завершения стандартной программы обследования пациента, являются: возраст пациента свыше 83 лет, сроки заболевания до госпитализации более 22 часов и простая форма гистологического подтверждения изменений патоморфологии червеобразного отростка. При этом такие характеристики пациента, как пол, атипичное расположение червеобразного отростка, характер деструктивных (флегмонозный или гангренозный) изменений и их осложнений (перфорация, перитонит) не оказывали существенного влияния на снижение эффективности диагностических мероприятий.

Вместе с тем результаты исследований показали, что несвоевременная диагностика ОА приводит к увеличению срока не только предоперационного периода, но и стационарного лечения. Так, при своевременно установленном диагнозе ОА средние значения времени предоперационного обследования пациентов были минимальными (3 часа), тогда как при сомнениях в диагнозе и вовсе не установленном диагнозе ОА до начала операции средняя длительность предоперационного периода достигала 11,0 и 12,7 часов ($p < 0,05$) соответственно. Важно отметить, что при ОД средние сроки стационарного лечения пациентов с ОА были существенно больше (6,4 койко-дней), чем при отсутствии проблем в дооперационной диагностике (4,9 койко-дней) ($p < 0,05$).

Согласно современным представлениям на отсроченную во времени диагностику ОА влияет комплекс неблагоприятных факторов, среди которых часть из них связана собственно с пациентом: наличие в клинической картине заболевания неспецифичных для этого заболевания симптомов, затрудненный контакт с пациентом ввиду преклонного возраста или языкового барьера, а также «ранние» или «поздние» сроки обращения за медицинской помощью [17, 18].

Среди когнитивных причин несвоевременного диагноза, наиболее часто определяющими трудностями диагностики, следует выделить особенности двойственного процесса мышления человека, использование клиницистами эвристического

подхода в процессе диагностики, дефицит знаний и/или опыта врача, которые в неотложной ситуации потенцируют формирование у врача свойственных любому человеку когнитивных искажений [19]. К системным (организационным) обстоятельствам, снижающим эффективность диагностики, относят: одномоментное обращение за медицинской помощью в ограниченном интервале времени большого числа пациентов, недостаточная коммуникация профильных специалистов и ограниченная доступность определенных методов обследования [1].

Результатом неблагоприятного сочетания приведенных выше пациентоориентированных, когнитивных и системных факторов является ограниченный спектр диагностических гипотез, принимаемых во внимание врачом у конкретного пациента. Так, создав диагностические гипотезы на ранней стадии диагностического процесса, врачи проводят большую часть своего диагностического времени проверяя их и собирая как можно больше данных. Такой подход в диагностике опирается на когнитивные процессы, которые, согласно теории двойственных процессов, могут быть либо интуитивными либо аналитическими. Интуицию, иногда называемую «распознаванием образов», врачи используют автоматически и подсознательно. В частности, интуиция позволяет врачам генерировать диагностические гипотезы, используя несколько фрагментов информации, логически связывая их воедино путем сравнения результата с паттернами, которые хранятся в долговременной памяти врача. Важно, что эти паттерны строятся на основе опыта, закрепляясь при многократном столкновении с аналогичными ситуациями. Однако интуиция клинициста позволяет уделить внимание лишь нескольким решениям, наиболее вероятным в данном контексте, из всех тех, которые можно было бы рассмотреть, учитывая имеющиеся данные конкретного пациента. Как правило процесс «распознавания образов» эффективен. Однако если врач, чрезмерно подверженный самоуверенности, легко доверяется своему

первоначальному впечатлению, не подвергает его более тщательному анализу, не рассматривает альтернативные гипотезы и не прибегает к помощи «второго мнения», то вероятность ошибочного диагноза возрастает.

В ситуациях, когда первоначальные диагностические гипотезы неверны, их можно исправить только при более тщательном анализе клинического случая, используя, например, тактику преднамеренного размышления [20]. Преднамеренное размышление — это сознательная стратегия, с помощью которой врач критически анализирует свои выводы в свете первоначального диагноза. В частности, врачу предлагается спросить себя: какие клинические данные не соответствуют предварительному диагнозу, учитывая первые диагностические гипотезы? Таким образом, клинические рассуждения о вероятных диагнозах позволяют врачу намеренно искать информацию, которая не подтверждает его диагностическую гипотезу. Это приводит к рассмотрению альтернативных диагнозов и поиску симптомов и признаков, которые соответствуют или не соответствуют этим новым гипотезам.

В этой связи мы предположили, что одним из перспективных направлений в предупреждении диагностических ошибок может стать дополнительная помощь врачу с возможностью интенсификации его клинических рассуждений над предполагаемыми диагнозами при взаимодействии с ЭСППВР. Так, по мнению Pelaccia T. et al. (2019), «клиницисты подходят к диагностике интуитивно и дедуктивно, тогда как искусственный интеллект в основном является аналитическим и индуктивным» [21].

При ретроспективном изучении индикаторных параметров ЭСППВР установлено, что предлагаемая версия цифрового инструмента при трехуровневой обработке структурированных симптомов и признаков пациента с ОА односторонне и последовательно моделирует все три этапа стандартной диагностической программы клинициста (таблица 3).

Таблица 3.

Средние значения коэффициента подобия и ранжирования диагноза острого аппендицита с помощью ЭСППВР при его различных патоморфологических формах

Table 3.

The average values of the similarity coefficient and ranking of the diagnosis of acute appendicitis with the help of EDSS in its various pathomorphological forms

Критерии сравнения\Comparison criteria	Патоморфологические формы ОА\ Pathomorphological forms of AA		
	ПОА\SAА (n = 15)	ФОА\РАА (n = 111)	ГОА\ГАА (n = 24)
КП на I уровне\SC at the first level	63,7	62,3	57,5***
КП на II уровне\SC at the second level	71,9	73,1	71,2
КП на III уровне\SC at the third level	75,5	75,8	69,8**
Позиция диагноза ОА на первом месте в рейтинге\The first place of the diagnosis AA in the rating	3,13	3,21	3,75
Позиция диагноза ОА на втором месте в рейтинге\The second place of the diagnosis AA in the rating	2,53	1,71	1,67
Позиция диагноза ОА на третьем месте в рейтинге\The third place of the diagnosis AA in the rating	1,60	1,34	2,25*
Число (%) пациентов с диагнозом ОА на первом месте рейтинга диагнозов\ The number of patients in the first place with a diagnosis AA in the rating	12 (80,0 %)	94 (84,7 %)	15* (62,5 %)
Число (%) пациентов с диагнозом ОА на первых двух местах рейтинга\ The number of patients diagnosed with AA in the first two places of the rating	13 (86,7 %)	102 (91,9 %)	17* (70,8 %)
Число (%) пациентов с диагнозом ОА на первых трех местах рейтинга\ The number of patients diagnosed with AA in the first three places of the rating	13 (86,7 %)	107 (96,4 %)	18* (75,0 %)
Число (%) пациентов с диагнозом ОА в рейтинге\ The number of patients diagnosed with AA in the rating	15 (100 %)	110 (99,1 %)	23 (95,8 %)

Примечание: КП – коэффициент подобия; ОА – острый аппендицит; достоверность различий ($p < 0,05$): * – ГОА с ФОА; ** – ГОА с ПОА; *** – ПОА с ФОА.

Note: SC – similarity coefficient; AA – acute appendicitis; validity of differences ($p < 0.05$): * – GAA with PAA; ** – GAA with SAA; *** – SAA with PAA.

На этом фоне по мере углубления программы обследования пациента с ОА закономерно наблюдается увеличение среднего значения коэффициента подобия от I-го к III-му уровням оценки случая диагностики с помощью ЭСППВР. В итоговом отчете ЭСППВР предоставляет врачу важную характеристику степени схожести имеющегося у пациента варианта клинического течения ОА с параметрами связи «заболевание–симптом», заложенных в «базу знаний» цифрового инструмента.

При поддержке в принятии диагностических решений с помощью ЭСППВР только при ГОА отмечено достоверное снижение средних значений КП на I-м и III-м уровнях по сравнению с ФОА и ПОА.

Полученные данные объясняются тем фактом, что у пациентов с гангренозной формой ОА спектр клинических проявлений заболевания становится все менее схожим с типичной клинической картиной ОА, особенно при поздних сроках обращения за медицинской помощью, поэтому только на III-м уровне оценки с помощью ЭСППВР мы закономерно наблюдали достоверное увеличение средних значений местоположения диагноза ОА в рейтинге предложенных инструментом дифференциальных диагнозов ОЗОБП.

Полученные с помощью ЭСППВР в цифровом формате данные при разных формах патоморфологии червеобразного отростка позволяют

в количественном выражении интерпретировать качественные показатели результатов обследования пациента. С другой стороны, представленные данные характеризуют широкий спектр вариантов проявлений ОА и отражают имеющее место в хирургической практике объективные сложности дифференциальной диагностики ОА как с другими ОЗОБП, так и его отдельных патоморфологических форм, особенно при атипичных клинических проявлениях заболевания. Выявленные тенденции в динамике параметров КП и размещения диагноза ОА в рейтинге диагнозов, сгенерированных ЭСППВР, позволяют трактовать наблюдаемые закономерности как наиболее точное, с точки зрения квалитметрии, количественное измерение качественных признаков при различных патоморфологических формах ОА.

Вместе с тем очевидно, что при увеличении количества данных, получаемых врачом-хирургом в процессе этапного обследования пациента ЭСППВР, фактически имитируя его диагностический поиск, при переходе на новый, более высокий уровень обработки данных обследования пациента, закономерно генерирует наиболее вероятные позиции ОА в рейтинге предлагаемых диагнозов ОЗОБП. С точки зрения правил представления предлагаемой версией ЭСППВР данных и интерпретируемости полученных результатов при ОЗОБП мы видим обнадеживающие перспективы экспертной системы в предупреждении когнитивных ошибок диагностики.

Результаты этого фрагмента исследования показали, что при неясном диагнозе ОА или его осложненном течении (ФОА или ОГА) ЭСППВР обладает возможностью своевременного информирования пользователя о неблагоприятной диагностической ситуации, предоставляя врачу динамику снижения значения КП с одновременным перемещением диагноза ОА на ступень(и) ниже в рейтинге дифференциальных диагнозов. Важно отметить, что с клинической точки зрения в ситуациях сложного дифференциального диагноза врач получает возможность опереться в своих диагностических рассуждениях на конкретные параметры индикации ЭСППВР, свиде-

тельствующие о наличии у пациента атипичной клинической картины и, в частности, упреждают его от необоснованного отказа от гипотезы ОА в перечне возможных ОЗОБП. В этой связи напрашивается аналогия с навигатором, когда для клинициста, прибегнувшего к помощи ЭСППВР, оценка динамики параметров экспертной системы на всех трех ее уровнях позволяет врачу выбрать наиболее рациональный «маршрут передвижения» на неизвестном пути к достижению конечной диагностической цели.

На следующем этапе исследования возможностей ЭСППВР мы изучили результативность сгенерированных с ее помощью диагнозов в зависимости от различных вариантов клинических проявлений ОА, с которыми клиницист наиболее часто встречается в своей ежедневной практике. В зависимости от различной степени эффективности диагностики ОА после завершения трехчасовой программы обследования пациента на этапе пребывания в хирургическом отделении нами выделены три категории сложности диагноза.

Так, у 101 (67,3 %) пациента диагноз ОА у хирурга не вызывал сомнений и был установлен своевременно, что соответствует типичному (хрестоматийному) течению заболевания (категория А). Когда течение ОА не укладывалось в рамки классического (типичного/«яркого») события и хирург сомневался в убедительности представленных симптомов, он избирал тактику динамического наблюдения у 16 (10,7 %) пациентов, которые включены в категорию В. При атипичном («стертом» и «завуалированном») течении ОА у 33 (22,0 %) пациентов этот первоначальный диагноз вовсе не рассматривался врачом-хирургом как возможный в перечне вероятных диагностических гипотез (категория С).

Результаты исследований показали (табл. 4), что ЭСППВР в зависимости от различных значений параметров индикации экспертной системы позволяет дифференцировать множество вариантов клинических сценариев ОА с идентификацией конкретной категории сложности диагностики, имевшей место в хирургической практике.

Средние значения коэффициента подобия и ранжирования диагноза острого аппендицита с помощью ЭСППВР при различных категориях сложности диагностики

Таблица 4.

The average values of the similarity coefficient and ranking of the diagnosis of acute appendicitis with the help of EDSS with various diagnostic difficulties

Table 4.

Критерии сравнения\ Comparison criteria	Категория сложности диагностики ОА\ Category of difficulty in diagnosing AA		
	Категория А\ Category A (n = 101)	Категория В\ Category B (n = 16)	Категория С\ Category C (n = 33)
КП на I уровне\ SC at the level I	63,1	61,3	57,2****
КП на II уровне\ SC at the level II	75,5	69,4*	65,8**
КП на III уровне\ SC at the level III	76,5	73,2*	70,4**
Позиция диагноза ОА: – в ранжировании ОЗОБП на I уровне оценки ЭСППВР\ Position of the AA diagnosis: – in the AAP ranking at the level I of the EDSS assessment	3,1	2,9	4,1****
- в ранжировании ОЗОБП на II уровне оценки ЭСППВР\ – in the AAP ranking at the level II of the EDSS assessment	1,2	2,1*	3,3****
- в ранжировании ОЗОБП на III уровне оценки ЭСППВР\ – in the AAP ranking at the level III of the EDSS assessment	1,1	1,4*	2,9****

Примечание: КП – коэффициент подобия; ОЗОБП – острые заболевания органов брюшной полости; достоверность различий ($p < 0,05$): * – категории А и В; ** – категории А и С; **** – категории В и С.

Note: SC – similarity coefficient; AAP – acute abdominal pain; validity of differences ($p < 0.05$): * – categories A and B; ** – categories A and C; **** – categories B and C.

Фактически, если на начальном уровне (жалобы, анамнез, температурная реакция, параметры системной гемодинамики) оценки параметров пациента экспертная система предоставляет пользователю «низкие» значения КП и местоположения диагноза ОА на более низших ступенях рейтинга ЭСППВР, то именно это обстоятельство позволяет заострить особое внимание врача на наиболее вероятном «не хрестоматийном» варианте (категория В или С) развития деструкции червеобразного отростка.

На II-м уровне диагностики с помощью экспертной системы, когда собранные жалобы и анамнестические данные дополняются результатами физикального осмотра, индикаторные параметры ЭСППВР свидетельствуют о существенно больших возможностях цифрового инструмента для четкого разграничения трех возможных вариантов развития ОА с необходимостью подтверждения или ис-

ключения заболевания с обязательным привлечением дополнительных лабораторных и инструментальных методов дифференциальной диагностики.

На завершающем этапе взаимодействия врача с ЭСППВР, включающем интегральную обработку клинических данных состояния пациента с параметрами рутинных лабораторных/аппаратных методов обследования средние значения рейтинга диагнозов ЭСППВР имеют существенно значимые различия ($p < 0,05$) между всеми тремя категориями сложности диагноза ОА. Так, в наиболее трудных для диагностики ОА наблюдениях категории С, где хирурги вовсе не рассматривали первичный диагноз ОА среди возможных диагностических гипотез, только у 2-х (6,1 %) пациентов преклонного (88 и 91 лет) возраста с выраженными явлениями когнитивного и соматического дефицита и неясной клинической картиной ЭСППВР так же не представила вероятный

диагноз ОА в рейтинге всех дифференциальных диагнозов. Наоборот, в клинических наблюдениях ОА, составивших категорию А, не сопровождавшихся у врачей проблемами в своевременной диагностике ОА, среднее значение позиции ОА в рейтинге диагнозов ЭСППВР было близко к идеальному, фактически не предполагающего наличия у пациента иного диагноза. В рассматриваемом контексте оценки параметров ЭСППВР группа пациентов с ОА категории С занимали промежуточную позицию.

Принимая во внимание известные из клинической практики факторы, порой оказывающие негативное влияние на эффективность диагностики ОА (преклонный возраст и наличие сопутствующих заболеваний, женский пол, поздние сроки обращения за медицинской помощью, ретроперитонеальное или в полости малого таза расположение червеобразного отростка, отсутствие симптома перемещения болей, задержка стула/газов, диарея, отсутствие гипертермии, лейкоцитоза, наличие анемии, гипербилирубинемии, отсутствие свободной жидкости в брюшной полости по данным УЗ-диагностики и пр.) нами проведена их многофакторная оценка в сопоставлении с параметрами ЭСППВР.

Результаты исследования показали, что при определенном спектре неспецифичных для ОА симптомов, имевших место у пациентов с ОА (отсутствие симптома перемещения болей, задержка стула/газов, диарея, УЗ-признаки метеоризма и анемия) и возрасте пациента более 70 лет ЭСППВР достоверно чаще размещает вероятный диагноз ОА в числе первых трех в приоритетном рейтинге ею сгенерированных ОЗОБП, что тем самым акцентирует внимание пользователя-врача на наличие нехарактерных для ОА симптомов при вероятном присутствии воспалительных изменений в червеобразном отростке. В свою очередь, при сроке заболевания ОА более 24 часов у лиц женского пола, гипертермии тела, не превышающей 37,5 °С, гангренозных изменениях червеобразного отростка, распространенном перитоните, гипербилирубинемии, гипопроотеинемии и гиперазотемии ЭСППВР обоснованно представляет диагноз ОА в числе первых двух вероятных. Очень важно отметить, что при

отсутствии у пациента в клинической картине заболевания рвоты, лейкоцитоза, жидкостных скоплений в брюшной полости по данным УЗ-исследования, а также при забрюшинном/в полости малого таза расположении червеобразного отростка ЭСППВР так же эффективно размещает диагноз ОА в первой или второй позициях приоритетного рейтинга.

На последнем этапе исследования мы провели ретроспективную оценку эффективности диагностики различных форм ОА в хирургической практике, сравнив ее с диагностическими возможностями ЭСППВР. В этой связи для оценки эффективности диагностики с помощью ЭСППВР, сопоставимой с тактикой проведения дифференциального диагноза ОЗОБП в реальной клинической практике, нами в качестве базовых критериев оценки выбраны: положение диагноза ОА в рейтинге дифференциальных диагнозов ЭСППВР на первом месте (М-1), в числе первых двух (М-2), трех (М-3), шести (М-6) из возможных девяти вариантов (табл. 5).

Так, для объективной оценки клинических наблюдений категории А (типичное течение и своевременный диагноз ОА) нами обосновано выбран критерий М-1 на III-м уровне заключительной экспертной оценки с помощью ЭСППВР.

В тех ситуациях, когда течение ОА не укладывалось в классическую картину заболевания и врач-хирург сомневается в убедительности представленных у пациента симптомов и признаков (категория В), нами на III уровне диагностики с помощью ЭСППВР применен критерий оценки М-2. При наиболее проблемных для диагностики, атипичных вариантах течения ОА, отнесенных к категории С, использовали два ранга оценки с помощью ЭСППВР: М-3 и М-6.

Результаты исследований показали, что в категории А, когда диагноз ОА не вызвал у врачей-хирургов сомнений, сравнительная точность диагностики с помощью ЭСППВР в ранге М-1 составила 95 %, уровень которой уменьшался от ПОА (100 %) к ГОА (93,0 %). В категории В сомнительного для врача-хирурга диагноза ОА точность диагностики в ранге М-2 уменьшилась до 93,8 %. На этом фоне при ПОА и ФОА она была максимальной. Только

Таблица 5.

Сравнительная оценка диагностической эффективности ЭСППВР при различных формах острого аппендицита

Table 5.

Comparative evaluation of diagnostic effectiveness EDSS for various forms of acute appendicitis

Критерии сравнения/ comparison criteria	Патоморфологические формы/ Pathomorphological forms			
	ПОА/SAA (n = 15)	ФОА/РАА (n = 111)	ГОА/GAA (n = 24)	ОА/АА (n = 150)
Категория А. Число пациентов с установленным диагнозом ОА в хирургическом отделении категории А/Число пациентов с позицией ЭСППВР в М-1 в группе, (%) / Category A. Number of patients diagnosed with AA in Category A surgery department/Number of patients with EDSS in P-1 in the group, (%)	5/5 (100 %)	81/77 (95,1 %)	15/14 (93,3 %)	101/96 (95,0 %)
Категория В. Число пациентов с диагнозом ОА, вызывавшем сомнения в хирургическом отделении категории В/Число пациентов с позицией ЭСППВР в М-2 (%) / Category B. Number of patients diagnosed with AA in doubt in Category B surgery department/ Number of patients with EDSS in P-2, (%)	3/3 (100 %)	12 /12 (100 %)	1/ -	16/ 15 (93,8 %)
Категория С. Число пациентов с диагнозом ОА, не установленном в хирургическом отделении категории С / Число пациентов с позицией ЭСППВР в М-3, (%) / Category C. Number of patients diagnosed with AA not established in the Category C surgical department/Number of patients with the EDSS position in P-3, (%)	7/5 (71,4 %)	18/14 (77,8 %)	8/4 (50 %)	33 /23 (70 %)
Категория С. Число пациентов с диагнозом ОА, не установленном в хирургическом отделении категории С/Число пациентов с позицией ЭСППВР в М-6, (%) / Category C. Number of patients diagnosed with OA not established in the Category C surgical department/Number of patients with the EDSS position in P-6, (%)	7/7 (100 %)	18/17 (94,4 %)	8/7 (87,5 %)	33/31 (93,9 %)

Примечание: ОА – острый аппендицит; ПОА – простой острый аппендицит; ФОА – флегмонозный острый аппендицит; ГОА – гангренозный острый аппендицит. Положение ОА в рейтинге представленных ЭСППВР диагнозов на первом месте (М-1), в числе первых двух (М-2), трех (М-3), шести (М-6) из возможных девяти вариантов.

Note: AA is acute appendicitis; SAA is simple acute appendicitis; PAA is phlegmon acute appendicitis; GAA is gangrenous acute appendicitis. Position of AA in the ranking of diagnoses submitted by EDSS in the first place (P-1), among the first two (P-2), three (P-3), six (P-6) of the possible nine options.

у одного пациента с ГОА применение ЭСППВР не позволило установить диагноз ОА в первых двух позициях, представленных экспертной системой диагнозов.

В наиболее проблемной для своевременной и точной диагностики ОА категории С эффективность диагностики ОА с помощью ЭСППВР в ранге М-3 составила 70 %, с максимальными значениями для ФОА (77,8 %) и минимальными для ГОА (50 %). Детальный анализ медицинской документации показал, что четверо из восьми пациентов с ГОА, у которых диагноз не удалось установить даже с привлечением ЭСППВР, были лицами преклонного возраста (средний возраст 74,5

в интервале от 67 до 88 лет), госпитализированы в среднем через 73,5 (от 30 до 120) часов от начала заболевания с клинической картиной распространенного перитонита, аппендикулярный генез которого в предоперационном периоде не был абсолютно очевиден для врача-хирурга. Вместе с тем если в категории С наблюдений воспользоваться помощью ЭСППВР в ранге М-6, то точность установления диагноза ОА увеличивается до 93,7 %, а применительно к ПОА, ФОА и ГОА она достигает 100 %, 94,4 % и 87,5 % соответственно (таблица 5).

Сравнительная оценка эффективности диагностики ОА с помощью ЭСППВР в ранге калибровки М-1 с использованием критерия Мак-Немара

показала, что применение экспертной системы позволяет достоверно ($p=0,018$) уменьшить удельный вес неточных диагнозов в категории В и С без существенно значимой потери точности в категории А при своевременно установленном диагнозе ОА.

Выводы

В процессе ретроспективного исследования медицинских карт стационарного больного с ОА было установлено, что, во-первых, предлагаемая версия ЭСППВР, используя «базу знаний» девяти наиболее часто встречаемых в клинической практике ОЗОБП, адекватно моделирует процессы диагностических рассуждений (размышлений) клинициста в предметной области неотложной абдоминальной хирургии. Эффективность диагностики ОА с помощью ЭСППВР зависит от вариантов патоморфологии червеобразного отростка и их осложнений, определяющих большое разнообразие клинических сценариев ОА от классического (с патогномичными симптомами) варианта до атипичного (с нехарактерной для ОА симптоматикой заболевания) его проявлений.

Во-вторых, ЭСППВР показала свою состоятельность по критерию релевантности (доля случаев, когда правильный диагноз был включен в составленный ЭСППВР список дифференциальной диагностики), подтвердив клинический диагноз ОА в 98,7 % наблюдений. В ситуациях атипичного течения заболевания и неясного диагноза ОА эффективность диагностики в заданных пользователем параметрах рейтинга диагнозов ЭСППВР остается приемлемо высокой, составляя 96 %, варьируя от 95 % при деструктивных его формах до 100 % при простом ОА. Удельный вес наиболее вероятного (первое место в рейтинге) диагноза ОА составил 80,7 %, а в рейтинге двух дифференциальных диагнозов (первое или второе место в рейтинге) эффективность диагностики ОА с поддержкой в ЭСППВР достигает 88 %, несущественно снижаясь до уровня 82,1 % при «нехрестоматийном» клиническом варианте ОА. Это важное обстоятельство показывает, что на-

правление диагностического поиска, основанное на предложенных ЭСППВР для клинициста вариантах дифференциальных диагнозов ОЗОБП, является весьма практичным в условиях выжидательной тактики динамического наблюдения за пациентом с подозрением на ОА. Результаты исследования позволяют предполагать, что использование ЭСППВР в хирургической практике при известных трудностях интерпретации симптомов и неясной клинической картине ОЗОБП позволит в определенных клинических ситуациях своевременно обосновать показания к КТ органов брюшной полости как альтернативы диагностической лапароскопии.

В-третьих, наш опыт доклинического использования ЭСППВР при наличии в интерфейсе структурированных симптомов заболевания позволяет рекомендовать клиницисту ее применение в формате интерактивного «когнитивного помощника» при любых затруднениях и сомнениях в дифференциальной диагностике ОЗОБП. Предлагаемая версия ЭСППВР может стать важным дополнением многоэтапного диагностического процесса как на догоспитальном, так и стационарном уровнях оказания неотложной медицинской помощи при «остром животе». В перспективе рассматривается вариант использования ЭСППВР, при котором врач вводит в экспертную систему информацию о своих диагностических гипотезах у конкретного пациента и цифровой инструмент предоставляет врачу спектр клинических признаков заболеваний, относящихся к предполагаемому диагнозу врача и особенно тех симптомов, которые имеют решающее значение для дифференциации ключевых альтернативных диагнозов.

В заключение следует отметить, что результаты доклинического исследования ЭСППВР при ОЗОБП все меньше оставляют места для пессимизма. Полученные данные свидетельствуют о сравнимой диагностической эффективности предлагаемой версии ЭСППВР с точностью диагностики клинициста, что обосновывает необходимость дальнейших исследований этого цифрового инструмента в неотложной абдоминальной хирургии.

Библиографический список

1. Rodziewicz T.L., Houseman B., Hipskind J.E. Medical error reduction and prevention // 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.
2. Graber M.L. The incidence of diagnostic error in medicine // *BMJ Qual Saf.* 2013. Oct. 22 Suppl. 2: ii21-ii27. doi: 10.1136/bmjqs-2012-001615.
3. Eames J., Eisenman A., Schuster R.J. Disagreement between emergency department admission diagnosis and hospital discharge diagnosis: mortality and morbidity // *Diagnosis (Berl)*. 2016. V. 3. № 1. P. 23–30. doi: 10.1515/dx-2015-0028.
4. Newman-Toker D.E., Peterson S.M., Badihian S., Hassoon A., Nassery N., Parizadeh D. et al. Diagnostic errors in the emergency department: a systematic review [Internet] // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2022. Dec. Report No: 22(23)-EHC043.
5. Holstine J.B., Samora J.B. Reducing surgical specimen errors through multidisciplinary quality improvement // *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2021. Sep. 47(9):563–571. doi: 10.1016/j.jcjq.2021.04.003.
6. Pan H.M., Li H.L., Shen Z.S., Guo H., Zhao Q., Li J.G. Observation of the effectiveness of a diagnostic model for acute abdominal pain based on the etiology checklist and process thinking // *Risk Manag Healthc Policy.* 2021. V. 14. P. 835–845. doi: 10.2147/RMHP.S295142.
7. Bokemeyer A., Ochs K., Fuhrmann V. Akutes Abdomen: Diagnostik [Acute abdomen: diagnostic management] // *Dtsch Med Wochenschr.* 2020. V. 145. № 21. P. 1544–1551. German. doi: 10.1055/a-1007-4264.
8. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости: Руководство для врачей. Москва: Изд-во МИА. 2014. С. 544.
9. Harada T., Watari T., Watanuki S., Hiroshige J., Kushiro S., Miyagami T. et al. Diagnostic error rates and associated factors for lower gastrointestinal perforation // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 1028. doi: 10.1038/s41598-021-04762-y.
10. Sutton R.T., Pincock D., Baumgart D.C., Sadowski D.C., Fedorak R.N., Kroeker K.I. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success // *NPJ Digit Med.* 2020. V. 3. P. 17. doi: 10.1038/s41746-020-0221-y.
11. Faqar-Uz-Zaman S.F., Anantharajah L., Baumartz P., Sobotta P., Filmann N., Zmuc D. et al. The diagnostic efficacy of an app-based diagnostic health care application in the emergency room: eRadaR-Trial. A prospective, double-blinded, observational study // *Ann Surg.* 2022. V. 276. № 5. P. 935–942. doi: 10.1097/SLA.0000000000005614.
12. Gowda N.R., Kumar A., Arya S.K., Vikas H. The information imperative: to study the impact of informational discontinuity on clinical decision making among doctors // *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020. V. 20. № 1. P. 175. doi: 10.1186/s12911-020-01190-2.
13. Wallace W., Chan C., Chidambaram S., Hanna L., Iqbal F.M., Acharya A., et al. The diagnostic and triage accuracy of digital and online symptom checker tools: a systematic review // *NPJ Digit Med.* 2022. V. 5. № 1. P. 118. doi: 10.1038/s41746-022-00667-w.
14. Baker A., Perov Y., Middleton K., Baxter J., Mullarkey D., Sangar D. et al. A Comparison of artificial intelligence and human doctors for the purpose of triage and diagnosis. *Front Artif Intell* // 2020. V. 3. P.:543405. doi: 10.3389/frai.2020.543405.
15. Бурневич С.З., Соловьев Д.А., Орлов Б.Б., Вацки-Городецкая М.В., Николаев А.П., Филимонов М.И. Оценка эффективности

- экспертной диагностической системы при остром нарушении мезентериального кровообращения // *Врач и информационные технологии.* 2021. № 4. С. 46–57. doi: 10.25881/18110193_2021_4_46.
16. Острый аппендицит у взрослых // Национальные клинические рекомендации. 2020. Москва. 45 с.
 17. Mahajan P., Basu T., Pai C.W., Singh H., Petersen N., Bellolio M.F. et al. Factors associated with potentially missed diagnosis of appendicitis in the emergency department // *JAMA Netw Open.* 2020. V. 3. № 3. P.: e200612. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0612.
 18. Sauter T.C., Capaldo G., Hoffmann M., Birrenbach T., Hautz S.C., Kämmer J.E. et al. Non-specific complaints at emergency department presentation result in unclear diagnoses and lengthened hospitalization: a prospective observational study // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018. V. 26. № 1. P. 60. doi: 10.1186/s13049-018-0526-x.
 19. Norman G.R., Monteiro S.D., Sherbino J., Ilgen J.S., Schmidt H.G., Mamede S. The causes of errors in clinical reasoning: cognitive biases, knowledge deficits, and dual process thinking // *Acad Med.* 2017. V. 92. № 1. P. 23–30. doi: 10.1097/ACM.0000000000001421.
 20. Schmidt H.G., Mamede S. Improving diagnostic decision support through deliberate reflection: a proposal. // *Diagnosis (Berl)*. 2022. V. 10. № 1. P. 38–42. doi: 10.1515/dx-2022-0062.
 21. Pelaccia T., Forestier G., Wemmer C. Deconstructing the diagnostic reasoning of human versus artificial intelligence // *CMAJ.* 2019. V. 191. № 48. P. E1332-E1335. doi: 10.1503/cmaj.190506.

References

1. Rodziewicz TL, Houseman B, Hipskind JE. Medical Error Reduction and Prevention. [Updated 2022 Dec 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499956/>
2. Graber ML. The incidence of diagnostic error in medicine. *BMJ Qual Saf.* 2013;22 Suppl 2: ii21-ii27. doi: 10.1136/bmjqs-2012-001615.
3. Eames J, Eisenman A, Schuster RJ. Disagreement between emergency department admission diagnosis and hospital discharge diagnosis: mortality and morbidity. *Diagnosis (Berl)*. 2016;3(1):23-30. doi: 10.1515/dx-2015-0028.
4. Newman-Toker DE, Peterson SM, Badihian S, Hassoon A, Nassery N, Parizadeh D. et al. Diagnostic errors in the emergency department: a systematic review [Internet]. *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US)*. 2022 Dec. Report No.: 22(23)-EHC043.
5. Holstine JB, Samora JB. Reducing surgical specimen errors through multidisciplinary quality improvement. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2021 Sep;47(9):563-571. doi: 10.1016/j.jcjq.2021.04.003.
6. Pan HM, Li HL, Shen ZS, Guo H, Zhao Q, Li JG. Observation of the effectiveness of a diagnostic model for acute abdominal pain based on the etiology checklist and process thinking. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021;14:835-845. doi: 10.2147/RMHP.S295142.
7. Bokemeyer A, Ochs K, Fuhrmann V. Akutes abdomen: diagnostik [Acute abdomen: diagnostic management]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(21):1544-1551. German. doi: 10.1055/a-1007-4264.
8. Saveliev V.S. Guidelines for emergency surgery of the abdominal organs: A guide for doctors. MIA. 2014. 544 p. [In Russian].

9. Harada T, Watari T, Watanuki S, Hiroshige J, Kushiro S, Miyagami T. et al. Diagnostic error rates and associated factors for lower gastrointestinal perforation. *Sci. Rep.* 2022;12(1):1028. doi: 10.1038/s41598-021-04762-y.
10. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med.* 2020;3:17. doi: 10.1038/s41746-020-0221-y.
11. Faqar-Uz-Zaman SF, Anantharajah L, Baumartz P, Sobotta P, Filmann N, Zmuc D, von Wagner M, Detemble C, Sliwinski S, Marschall U, Bechstein WO, Schnitzbauer AA. The Diagnostic Efficacy of an App-based Diagnostic Health Care Application in the Emergency Room: eRadaR-Trial. A prospective, Double-blinded, Observational Study. *Ann Surg.* 2022;276(5):935–942. doi: 10.1097/SLA.0000000000005614.
12. Gowda NR, Kumar A, Arya SK, H V. The information imperative: to study the impact of informational discontinuity on clinical decision making among doctors. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020;20(1):175. doi: 10.1186/s12911-020-01190-2.
13. Wallace W, Chan C, Chidambaram S, Hanna L, Iqbal FM, Acharya A, Normahani P, Ashrafiyan H, Markar SR, Sounderajah V, Darzi A. The diagnostic and triage accuracy of digital and online symptom checker tools: a systematic review. *NPJ Digit Med.* 2022;5(1):118. doi: 10.1038/s41746-022-00667-w.
14. Baker A, Perov Y, Middleton K, Baxter J, Mullarkey D, Sangar D, Butt M, DoRosario A, Johri S. A Comparison of Artificial Intelligence and Human Doctors for the Purpose of Triage and Diagnosis. *Front Artif Intell.* 2020;3:543405. doi: 10.3389/frai.2020.543405.
15. Burnevich S.Z., Soloviev D.A., Orlov B.B., Vatsik-Gorodetskaya M.V., Nikolaev A.P., Filimonov M.I. Evaluation of the effectiveness of an expert diagnostic system in acute disorders of the mesenteric circulation. *Physician and information technology.* 2021;4:46–57. doi: 10.25881/18110193_2021_4_46. [In Russian].
16. National clinical guidelines. Acute appendicitis in adults. Moscow. 2020. 45 p. [In Russian].
17. Mahajan P, Basu T, Pai CW, Singh H, Petersen N, Bellolio MF, Gadepalli SK, Kamdar NS. Factors Associated With Potentially Missed Diagnosis of Appendicitis in the Emergency Department. *JAMA Netw Open.* 2020;3(3): e200612. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0612.
18. Sauter TC, Capaldo G, Hoffmann M, Birrenbach T, Hautz SC, Kämmer JE, Exadaktylos AK, Hautz WE. Non-specific complaints at emergency department presentation result in unclear diagnoses and lengthened hospitalization: a prospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018;26(1):60. doi: 10.1186/s13049-018-0526-x.
19. Norman GR, Monteiro SD, Sherbino J, Ilgen JS, Schmidt HG, Mamede S. The causes of errors in clinical reasoning: cognitive biases, knowledge deficits, and dual process thinking. *Acad Med.* 2017; 92(1):23–30. doi: 10.1097/ACM.0000000000001421.
20. Schmidt HG, Mamede S. Improving diagnostic decision support through deliberate reflection: a proposal. *Diagnosis (Berl).* 2022;10(1):38–42. doi: 10.1515/dx-2022-0062.
21. Pelaccia T, Forestier G, Wemmert C. Deconstructing the diagnostic reasoning of human versus artificial intelligence. *CMAJ.* 2019;191(48): E1332-E1335. doi: 10.1503/cmaj.190506.

Ответственный за переписку: Бурневич Славомир Збигневич — доктор медицинских наук, руководитель отдела контроля качества оказания медицинской помощи ГБУЗ «Городской клинической больницы имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы», Российская Федерация, 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61. E-mail: burnslavomir@mail.ru
 Бурневич С.З. SPIN-код 7831-2673; ORCID 0000-0003-3427-4483
 Масленко Н.С. ORCID 0009-0006-4034-8767

Responsible for correspondence: Slavomir Z. Burnevich — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department for Quality Control of Medical Care, Vinogradov City Clinical Hospital, 117292, Vavilova str., 61, Moscow, Russian Federation. E-mail: burnslavomir@mail.ru
 Burnevich S.Z. ORCID 0000-0003-3427-4483
 Maslenko N.S. ORCID 0009-0006-4034-8767




DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-2-246-253

EDN CKQJXJ

CLINICAL CASE
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Urgent total pancreatoduodenectomy for profuse gastro-intestinal bleeding caused by renal cancer metastases to the pancreas

Andrey G. Mylnikov  , Aleksey E. Klimov , Temurbek Sh. Kurbanniyozov,
Nina V. Bujmestru, Anna A. Chernjaeva, Tatyana A. Gusarova

City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russian Federation
 dr.mylnikov@yandex.ru

Abstract. Renal cancer (RC) can spread to different organs, metastatic damage of the pancreas is quite rare. But, in contrast of primary and other metastatic malignant tumors, pancreatic RC metastases can be resectable in 80 % of cases with nearly 90 % 5-year survival rate. Pancreatic oncologic surgery includes 3 different types of resection: distal pancreatic resection, pancreatoduodenal resection and total duodenopancreatectomy. The last type is the most extensive procedure, incorporates except of total removal of the pancreatic gland, total excision of duodenum and, in some cases, partial gastrectomy. In surgery of pancreatic tumors using of total duodenopancreatectomy is relatively rare (6,7–12,3 %). And in spite of low mortality (5–6,25 %) in recent years, whole removal of the gland inevitably leads to severe metabolic changes such as complete exocrine insufficiency and unstable insulin-dependent diabetes mellitus which need lifetime medical correction. Gastrointestinal bleeding from pancreatic metastases of RC as a disease complication occurs quite rare and appears due to invasion of cancer tissue located in the pancreatic head to duodenal mucosa and then ulcerated. There are few single observations or little series (2–4 cases) described in literature. Pancreatoduodenal resection in such cases is the main type of surgical intervention. Now we present a case of successful urgent total duodenopancreatectomy, performed for recurrent profuse gastrointestinal bleeding from pancreatic head metastasis of RC invaded duodenum after previously radical nephrectomy. During the operation several cancer nodes in the pancreatic body and tail were found that defined the total gland removal. Postoperative period proceeded uneventfully and the patient was discharged on 15th day. Uniqueness of this case is that emergency total duodenopancreatectomy was successfully done for profuse gastrointestinal bleeding as the only possible chance for cure. We have not found similar reports in the available literature.

Key words: renal cancer, metastases to the pancreas, total duodenopancreatectomy, gastrointestinal bleeding

Funding. The authors declare no external funding.

Author contributions. Concept development, idea formation, formulation and development of key goals and objectives — all authors; interpretation of results — all authors; preparation and editing of the manuscript: A.G. Mylnikov, A.E. Klimov,

© Mylnikov A.G., Klimov A.E., Kurbanniyozov T.Sh., Bujmestru N.V., Chernjaeva A.A., Gusarova T.A., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

T. Sh. Kurbanieзов. All authors made a personal contribution to the development of the concept of the study and the preparation of the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the decision of the Ethics Committee V.V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Acknowledgements. Study participants would like to thank the patient for consenting to data processing and publication.

Consent for publication. The patient provided voluntary informed consent to participate in the study in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) and the processing of personal data.

Received 16.03.2023. Accepted 17.04.2023

For citation: Mylnikov AG, Klimov AE, Kurbanniyozov TSh, Bujmestru NV, Chernjaeva AA, Gusarova TA. Urgent total pancreatoduodenectomy for profuse gastro-intestinal bleeding caused by renal cancer metastases to the pancreas. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(2):246—253. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-246-253

Introduction

Renal parenchyma cancer is the 14th most common cancer in the world among malignant tumors. Clear cell carcinoma is the most common histological type of RC [1], which metastasizes both hematogenically and lymphogenically. Most often metastases are found in the lungs (50–60 %), bones and liver (30–40 % each). Next in frequency are the adrenal glands, the contralateral kidney, and the brain. RC metastases to the pancreas are mentioned much less frequently in the literature, in 1.6–11 % of cases [2]. On the other hand, metastases account for only 2–5 % of all tumors found in the pancreas. RC metastases represent most of them (about 70 %) and can be detected many years after the removal of the primary tumor [3–5]. In addition, metastases of lung cancer, colon cancer, breast cancer, melanoma can be detected in the pancreas. But if in these diseases the involvement of the pancreas, as a rule, is one of the manifestations of extensive tumor dissemination, excluding the possibility of surgical intervention, then in case of RC it is often isolated or combined with single metastases in other organs [6].

Pancreatic metastasis of RC is multifocal in about 39 % of patients and resectable in 80 %, which is significantly higher than in primary pancreatic adenocar-

cinomas. In these cases, resection of the pancreas with its isolated lesion provides a good long-term result. More than 250 cases of pancreatic resections for metastatic renal cell carcinoma have been described in the literature. The five-year survival rate in this group of patients ranges from 43 to 90 % [7].

In the surgical treatment of malignant tumors of the pancreas, depending on their localization and prevalence, 3 types of operations are used: distal resection, pancreatoduodenal resection and, less often, total duodenopancreatectomy (TDPE), while the last 2 interventions can be performed both with preservation of the stomach and with its resection. At the same time, TDPE is the most extensive and traumatic procedure, and in all cases leads to profound metabolic consequences in the form of extremely labile current diabetes mellitus and complete pancreatic exocrine insufficiency, which require lifelong drug correction.

The first successful TDPE for hyperinsulinism was performed by J. Priestley in 1944 at the Mayo Clinic, and he also reported about the patient, including his metabolic status, 5.5 years later [10]. Gaston E.A. in 1948 described 17 TDPE performed by different authors for cancer, neuroendocrine tumors of the pancreas and chronic pancreatitis with a postoperative mortality of 59 % [11].

In the USSR and Russia, the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery has the greatest experience in performing TDPE, where the first such operation was performed by V.A. Vishnevsky with the participation and under the guidance of acad. RAMS M.I. Kuzina in 1979 [12]. In the Rostov Oncologic Institute during 18 years (1987–2005), 23 TDPE was performed for pancreatic tumors and locally advanced stomach cancer with a mortality rate of 30 % [13].

The proportion of TDPE in the leading world pancreatological centers currently ranges from 6.7 to 16.9 % among all pancreatic resection. Postoperative mortality dramatically decreased and currently amounts to 5–6.25 % [14, 15].

RC metastases are very rarely manifested by gastrointestinal bleeding (GIB), single reports are described in the literature [16]. In this article, we present a case of successful surgical treatment of recurrent profuse GIB, due to metastasis of renal cell carcinoma in the pancreatic head, invading duodenum after a previously nephrectomy. The uniqueness of the observation is that the patient underwent emergency TDPE as the only possible way of treatment. We have not found such cases in the available literature.

Materials and methods

Previously, the patient received voluntary informed consent to participate in the study in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) and the processing of personal data. The study was approved by the Commission of the Ethics Committee State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after I.I. V.V. Vinogradov of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia.

Patient M., female, 71 years old, was admitted on 27.10.2021 as planned to the Department of Clinical Dietetics of the V.V. Vinogradov State Clinical Hospital with a clinical picture of anemia (Hb – 85 g/l) without obvious signs of GIB. In 2009, she underwent nephrectomy for a clear cell cancer of the right kidney. In 2017, control CT revealed multiple metastases in the

pancreas. At the same time, a decrease in hemoglobin to 80 g/l was detected without clinical manifestations of GIB. An operation was proposed — resection of the pancreas, but the patient refused. In December 2019 PET-CT revealed the presence of pathological neoplastic tissue with hypermetabolism of the radiopharmaceutical in the pancreatic head with the germination of the tumor node into the lumen of the duodenum, multiple similar formations in the body and tail of the pancreas, single neoplasms in the lungs. At the same time, during esophagogastroduodenoscopy (EGDS), ulceration of the duodenum was first detected as a consequence of the invasion of the intestinal wall by a metastatic node located in the head of the pancreas. In January 2020, a percutaneous biopsy of one of the foci in the tail of the pancreas was performed, the sample of light cell kidney cancer was found. In 2020, she received 4 courses of chemotherapy, and is currently in the process of immunotherapy. In 2020–21, she noted repeated episodes of GIB, manifested by melena. She was treated inpatient in commercial clinics, multiple hemotransfusions, embolization of the arteries supplying the head of the pancreas were performed, but episodes of bleeding repeated. This hospitalization is associated with anemia.

On the second day of hospitalization, the patient complained of vomiting by blood. With emergency EGDS, an intensive jet flow of scarlet blood was detected from a tumor formation located on the medial and posterior walls of the vertical part of the duodenum, attempts at endoscopic hemostasis proved ineffective. In an emergency, the patient was taken to the operating room for vital indications. Median laparotomy was performed. During the revision of the abdominal organs, it was found that the small and initial parts of the colon were filled with fresh blood. There are no signs of tumor lesions of the parietal and visceral peritoneum. Almost the entire head of the pancreas is represented by a dense elastic tumor formation with a diameter of 4 cm with a smooth surface. The formation is mobile, does not invade surrounding tissues and main vessels, and intimately connected with the medial wall of the descending part of the duodenum. In the body and tail of the gland, several similar tumor nodes with a diameter of 1.5–2 cm are determined. No metastases were found in other abdominal organs. Based

on the endoscopy data, duodenotomy was performed. Just above the region of the Vater on the medial wall, tumor tissues were detected, from which active arterial bleeding continues. The bleeding areas are stitched by 8-shaped manner, but the intensity of bleeding does not decrease. Temporary hemostasis was achieved by pressing, the gastroduodenal artery was isolated, bandaged and crossed — without effect. An intraoperative consultation has been assembled: taking into account the ongoing bleeding, the inability to perform hemostasis by low-traumatic methods, the resectability of the tumor, according to vital indications, gastropancreatoduodenal resection is indicated. In order to reduce the intensity of bleeding first, the neck of the pancreas was divided, then uncinated process of the gland gradually dissected with ligation of the vessels passing through it. The intensity of bleeding was decreased significantly. Further mobilization proceeded typically, the gastropancreatoduodenal complex was removed in a standard volume. Cholecystectomy was performed. On the cut edge of the pancreatic stump, the main pancreatic duct was not determined. Taking into account the presence of tumor nodes in the distal stump of the pancreas, the absence of the main pancreatic duct dilation and, in this regard, an extremely high risk of pancreatodigestive anastomosis insufficiency, as well as the relatively stable condition of the patient, it was decided to perform extirpation of the body and tail of the pancreas with the preservation of the spleen. The distal parts of the gland are mobilized from the splenic vessels, and the surrounding tissues are removed. A terminolateral hepaticojejunostomy with a diameter of 6 mm with a single-row nodular suture with a monofilament thread with a diameter of 4/0 was formed with the initial part of the jejunum. Distal of 30 cm, a 4 cm wide lateral gastrojejunostomy was applied with a 2-row continuous suture. Examination of the spleen — viable, normal size. The wound was sutured in layers. The duration of the operation was 4 hours, the total blood loss was 1500 ml. During the operation, hemodynamics was maintained by the administration of norepinephrine at a dose of 0.55 to 0.85 micrograms/kg/min., 590 ml of erythrocyte suspension and 770 ml of fresh frozen plasma were transfused on the operating table. The patient was transferred to the intensive care unit with lung ventilation, with a blood pressure of 130/70 mmHg against the

background of constant infusion of norepinephrine at a rate of 0.45 mcg/kg/min.

Results and discussion

In the postoperative period, the patient was in the intensive care unit for 7 days. Intensive therapy was carried out according to the standard scheme with respiratory and vasopressor support, infusion-corrective therapy, prolonged antibiotic prophylaxis, nutritional support, correction of glycemia, prevention of thromboembolic complications, anesthesia. Vasopressor support and artificial lung ventilation were de-escalated and completely stopped for 3 days. From the first hours after surgery, the patient received insulin in the form of a constant infusion at a dose of 1 to 4 units per hour, depending on the level of glycemia, which ranged from 19.1 mmol/l to 4.7 mmol/l. Nutritional support was provided by parenteral administration of a balanced solution of amino acids, fats and carbohydrates from the 2-nd postoperative day, with a gradual transition to mixed, and then (on the 5th day) complete enteral nutrition using special mixtures for adults. At the same time, the patient began to receive enzyme replacement therapy with the drug “Creon” at a dose of 80–120 thousand units per day, depending on the nutritional load. The patient was examined daily by an endocrinologist in order to correct the dose and mode of insulin administration. After switching to oral nutrition, long-acting insulin (Levemir) was prescribed 4 units in the morning and 4 units at 21.00 and short-acting insulin based on the level of glycemia (monitoring every 4 hours) and the volume and quality of nutrition.

Postoperative period was uneventful. Drains were removed on the 5th–6th day after surgery. The postoperative wound was healed. The patient was discharged for outpatient follow-up treatment on the 15-th day after the operation. Glycemia varied from 3,1 to 12,5 mmol/l, stool was 2–3 times per day.

Histological examination revealed metastases of light renal cell carcinoma in the pancreatic head, spreading into the duodenal wall to the mucous layer, with ulceration. Metastases also were found in 4 peripancreatic lymph nodes, as well as in the body and tail of the pancreas (Fig. 1)

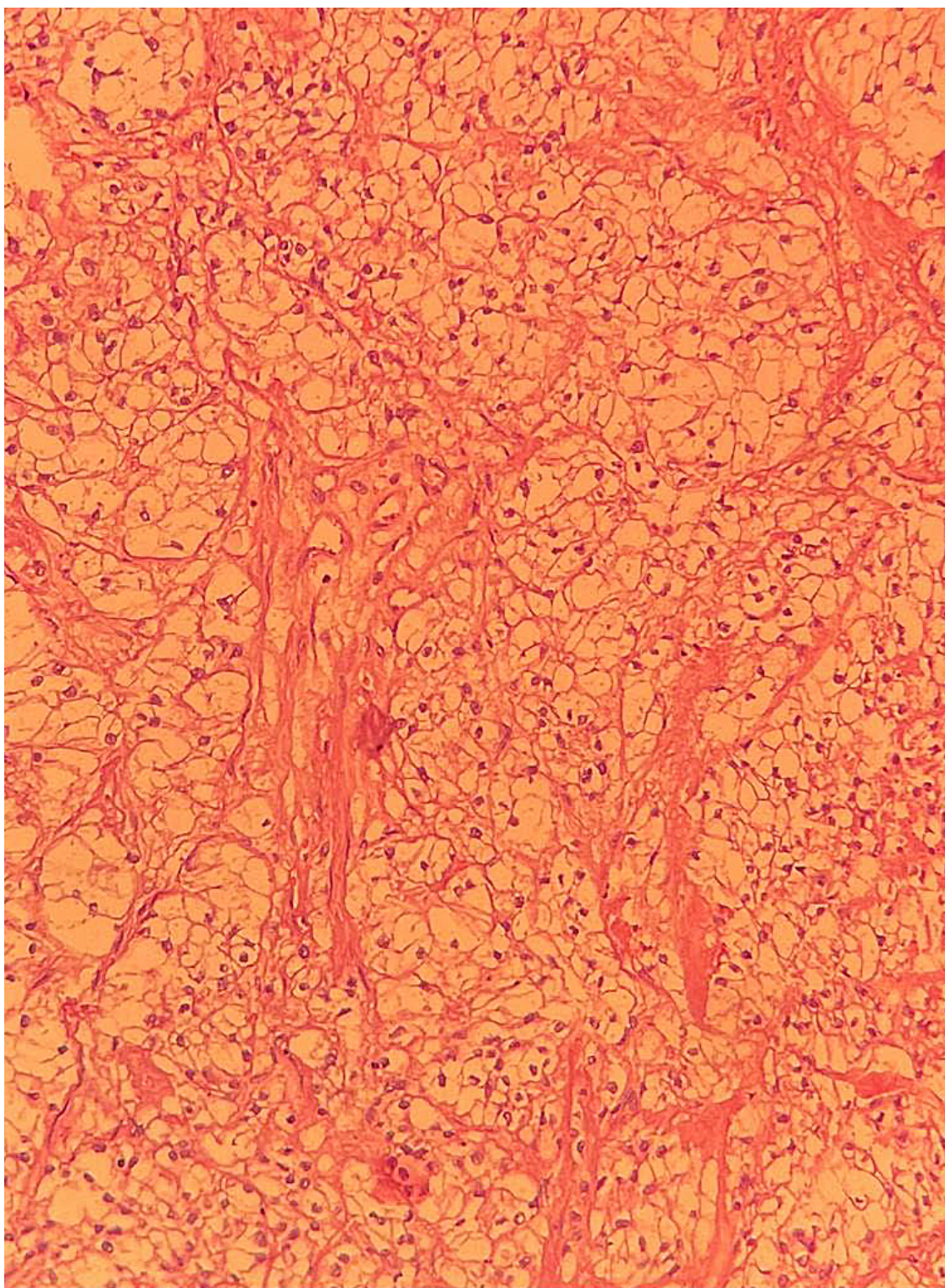


Fig.1. Cells of clear cell squamous cell carcinoma of the right kidney. Stained with hematoxylin and eosin x100

Conclusion


This observation demonstrates, on the one hand, the duration of the course of light cell kidney cancer after radical surgical resection. On the other hand, we are faced with an extremely rare cause of recurrent gastrointestinal bleeding — the invasion of RC metastasis in the head of the pancreas into the duodenum. Despite the wide spread pancreatic lesion, profuse bleeding, which required an emergency surgical intervention, an extremely large volume of emergency operation in the form of a total duodenopancreatectomy, the postoperative period proceeded without complications, because of collaboration of highly professional crew of surgeons, anesthesiologists, resuscitators and an endocrinologist.

References/Библиографический список

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Ballarin R, Spaggiari M, Cautero N, De Ruvo N, Montalti R, Longo C, Pecchi A, Giacobazzi P, De Marco G, D'Amico G, Gerunda GE, Di Benedetto F. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: the state of the art. *World J Gastroenterol*. 2011;17(43):4747–56. doi: 10.3748/wjg.v17.i43.4747.
3. Shatverjan GA, Chardakov NK, Bugmet NN. Isolated renal cell cancer metastases to the pancreas. *Khirurgiya*. 2017;(12):36–40. [In Russian]. [Шатверян Г.А., Чардаров Н.К., Багмет Н.Н. Изолированные метастазы почечно-клеточного рака в поджелудочную железу // Хирургия. 2017. № 12. С. 36–40.].
4. Sekulic M, Amin K, Mettler T, Miller LK, Mallery S, Stewart J Rd. Pancreatic involvement by metastasizing neoplasms as determined by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: A clinicopathologic characterization. *Diagn Cytopathol*. 2017 May;45(5):418–425. doi: 10.1002/dc.23688.
5. Fikatas P, Klein F, Andreou A, Schmuck RB, Pratschke J, Bahra M. Long-term Survival After Surgical Treatment of Renal Cell Carcinoma Metastasis Within the Pancreas. *Anticancer Res*. 2016;36(8):4273–8.
6. Krieger AG, Paklina OV, Kochatkov AV, Vetsheva NN, Filippova EM, Makeeva-Malinovskaya NYu, Berelavitchus SV, Svitina KA. The metastatic invasion of pancreas by renal cancer. *Khirurgiya*. 2012;(9):26–31. [In Russian]. [Кригер А.Г., Паклина О.В., Кочатков А.В., Ветшева Н.Н., Филиппова Е.Н., Макеева-Малиновская Н.Ю., Берелавичус С.В., Свитина К.А. Метастазы почечно-клеточного рака в поджелудочную железу // Хирургия. 2012. № 9. С. 26–31.].
7. Patutko YuI, Kotelnikov AG, Sagaydak IV, Sokolova IN, Tchistyakova OV, Zabezhinsky DA, Polyakov AN, Bliznukov OP. Renal Cancer Metastases in Pancreas: Diagnostics and Treatment. *Vestnik hirurgicheskoy gastroenterologii*. 2007;(2):5–12. [In Russian]. [Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Сагайдак И.В., Соколова И.Н., Чистякова О.В., Забежинский Д.А., Поляков А.Н., Близнуков О.П. Метастазы рака почки в поджелудочную железу: диагностика и лечение // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2007. № 2. С. 5–12.].
8. Matveev VB, Volkova MI. Renal Cancer. *Medical Journal of Russian Federation*. 2007;15 (14):1894–1899. [In Russian]. [Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки // Русский медицинский журнал. 2007.15(14): с. 1894–1899.].
9. Sandock DS, Seffel AD, Resnick M. A new protocol for follow up of renal cell carcinoma based on pathological stage. // *J Urol*. 1995;(154): 28–31p.
10. Priestley JT, Comfort M, Sprague R. Total Pancreatectomy for hyperinsulinism due to islet-cell adenoma. Follow-up report five and one-half years after operation including metabolic studies. *Annals of Surgery*. 1949;(400):211–217p.
11. Gaston EA. Total Pancreatectomy. *New England J. Med*. 1948. (238): 345–354p.
12. Danilov MV, Pomelov VS, Vishnevskiy VA, Buriev IM, Vichorev AV, Kazanchan PO. Technique of pancreatoduodenal resection and total duodenopancreatectomy. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 1990(2):94–100. [In Russian]. [Данилов М.В., Помелов В.С., Вишневецкий В.А., Буриев И.М., Вихорев А.В., Казанчян П.О. Методика панкреатодуоденальной резекции и тотальной дуоденопанкреатэктомии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1990. (2): с. 94–100.].
13. Kasatkin VF, Kucher DV, Gromyiko RE. Total duodenopancreatospленectomy in pancreatic and gastric cancer surgery. *Khirurgiya*. 2001;(11):28–31. [In Russian]. [Касаткин В.Ф., Кучер Д.В., Громьико Р.Е. Тотальная дуоденопанкреатоспленэктомия в хирургии рака поджелудочной железы и желудка // Хирургия. 2005. (11): с. 28–31.].
14. Casadei R, Monari F, Buscemi S, Laterza M, Ricci C, Rega D, D'Ambra M, Pezzilli R, Calculli L, Santini D, Minni F. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and results: a single centre experience and review of literature. *Updates Surg*. 2010;62(1):41–6. doi: 10.1007/s13304-010-0005-z.
15. Janot MS, Belyaev O, Kersting S, Chromik AM, Seelig MH, Sülberg D, Mittelkötter U, Uhl WH. Indications and early outcomes for total pancreatectomy at a high-volume pancreas center. *HPB Surg*. 2010;2010:686702. doi: 10.1155/2010/686702.
16. Matsui S, Ono H, Asano D, Ishikawa Y, Ueda H, Akahoshi K, Ogawa K, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma presenting as gastrointestinal hemorrhage: a case report. *J Surg Case Rep*. 2021(8): rjab368. doi: 10.1093/jscr/rjab368.

Экстренная тотальная дуоденопанкреатэктомия по поводу профузного желудочно-кишечного кровотечения, вызванного метастазами рака почки в поджелудочную железу

А.Г. Мыльников  , А.Е. Климов , Т.Ш. Курбаниёзов, Н.В. Буйместру,
А.А. Черняева, Т.А. Гусарова

Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова, г. Москва, Российская Федерация
 dr.mylnikov@yandex.ru

Аннотация. Рак почки (РП) может метастазировать в различные органы, но метастазы в поджелудочную железу (ПЖ) довольно редки. При этом, в отличие от первичных злокачественных опухолей и метастазов опухолей других локализаций, метастазы в ПЖ рака почки являются резектабельными у 80 % пациентов с 5-летней выживаемостью, достигающей 90 %. Различают 3 типа радикальных операций при опухолях ПЖ, дистальную резекцию, панкреатодуоденальную резекцию и тотальную дуоденопанкреатэктомию (ТДПЭ). Последняя является наиболее объемным вмешательством, подразумевающим помимо полного удаления ПЖ, полное удаление двенадцатиперстной кишки и в ряде случаев резекцию части желудка. В хирургии злокачественных новообразований ПЖ ТДПЭ применяют достаточно редко, от 6,7 до 12,3 % среди всех резекционных вмешательств. И хотя после таких операций летальность в последние годы снизилась до 5–6,25 %, полное удаление ПЖ во всех случаях неминуемо приводит к тяжелым изменениям гомеостаза в виде полной экскреторной недостаточности железы и лабильно текущему инсулинзависимому сахарному диабету, которые требуют пожизненной медикаментозной коррекции. Желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) является редким осложнением поражения ПЖ метастазом рака почки и возникает вследствие прорастания опухолевым узлом, располагающимся в головке железы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и изъязвления опухолевой ткани. В литературе имеются описания единичных наблюдений и даже небольших (2–4 случая) серий лечения подобных пациентов. Основным типом оперативного вмешательства в данных случаях служит панкреатодуоденальная резекция. В настоящем сообщении мы описываем случай успешной неотложной тотальной дуоденопанкреатэктомии, произведенной по поводу рецидивирующего профузного ЖКК, источником которого послужил метастаз РП в головку ПЖ, прорастающий двенадцатиперстную кишку (ДПК) после ранее выполненной нефрэктомии. На операции, помимо опухоли, вызвавшей кровотечение, были обнаружены множественные метастатические узлы в теле и хвосте ПЖ, что и определило объем вмешательства. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка была выписана на 15 сутки после операции. Уникальность наблюдения состоит в том, что пациентке успешно выполнена экстренная ТДПЭ по поводу профузного желудочно-кишечного кровотечения как единственно возможный вариант хирургического лечения. В доступной литературе мы не обнаружили аналогичных сообщений.

Ключевые слова: рак почки, метастазы в поджелудочную железу, тотальная дуоденопанкреатэктомия, желудочно-кишечное кровотечение.

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов: разработка концепции, формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач — все авторы; интерпретация результатов — все авторы; подготовка и редактирование рукописи: А.Г. Мыльников, А.Е. Климов, Т.Ш. Курбаниёзов. Все авторы внесли личный вклад в разработку концепции исследования и подготовку рукописи. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Исследование проводилось в соответствии с решением Этического комитета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Россия.

Благодарности. Участники исследования выражают благодарность пациентке, давшей согласие на обработку персональных данных и публикацию.

Информированное согласие на публикацию. У пациентки было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных.

Поступила 16.03.2023. Принята 17.04.2023.

Для цитирования: Мьльников А.Г., Климов А.Е., Курбанниёзов Т.Ш., Буйместру Н.В., Черняева А.А., Гусарова Т.А. Экстренная тотальная дуоденопанкреатэктомия по поводу профузного желудочно-кишечного кровотечения, вызванного метастазами рака почки в поджелудочную железу // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. No 2. С. 246—253. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-246-253

Corresponding author: Mylnikov Andrey Gennadievich — MD, PhD, Deputy Chief Physician for Surgery, surgeon of the highest qualification category, City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, 117292, Vavilov str., 61, Moscow, Russian Federation. E-mail: dr.mylnikov@yandex.ru
Mylnikov A.G. ORCID 0000-0001-6040-6983
Klimov A.E. ORCID 0000-0002-1397-9540

Ответственный за переписку: Мьльников Андрей Геннадьевич — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, врач-хирург высшей квалификационной категории, Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, Российская Федерация, 117292, Москва, ул. Вавилова д. 61. E-mail: dr.mylnikov@yandex.ru
Мьльников А.Г. ORCID 0000-0001-6040-6983
Климов А.Е. SPIN-код 8816-8365; ORCID 0000-0002-1397-9540
Гусарова Т.А. SPIN-код 7743-0296



ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-2-254-264
EDN FTSUAC

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Diagnosics and prevention of sports-related traumatic brain injury complication

Oleg A. Shevelev^{1,2} , Anderei V. Smolensky³ , Marina V. Petrova^{1,2} , Elias M. Mengistu^{1,2}  ,
Anastasia A. Mengistu¹ , Maria V. Vatsik-Gorodetskaya^{1,4} , Umayzat G. Khanakhmedova⁴ ,
Darina N. Menzhurenkova¹ , Sergey G. Vesnin⁵ , Igor I. Goryanin^{6,7} 

¹RUDN University Moscow, Russian Federation

²Federal Research and Clinical Centre for Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

³The Russian University of Sports “GTSOLIFK”, Moscow, Russian Federation

⁴City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russian Federation

⁵Medical Microwave Radiometry LTD, Edinburgh, United Kingdom

⁶School of Informatics, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom

⁷Okinawa Institute Science and Technology, Okinawa, Japan

 drmengistu@mail.ru

Abstract. Sports-related traumatic brain injuries (TBI) accounts for up to 20 % of all injuries that are obtained by athletes and its incidence rises annually due to rise in population involving in sports, growing popularity of extreme sports and high level of motivation to achieve record results among young sportsmen. *The aim of the review* is to present the potential benefits of using microwave radiothermometry and craniocerebral hypothermia technologies in sports-related TBI. The review considers most common form of traumatic brain injury in athletes — mild TBI, which in turn can provoke a wide range of complications and negative consequences in near and delayed periods after the injury. The main shortcomings of programs for complication prevention in treatment and rehabilitation of athletes after TBI are considered, which do not take into account the peculiarities

© Shevelev O.A., Smolensky A.V., Petrova M.V., Mengistu E.M., Mengistu A.A., Vatsik-Gorodetskaya M.V., Khanakhmedova U.G., Menzhurenkova D.N., Vesnin S.G., Goryanin I.I., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

of injury mechanisms, its significant differences from household, road or criminal injuries with brain damage. Lack of objective methods of instrumental diagnosis for injury severity is also described. In addition, pathophysiological component characteristics of sports TBI is accentuated: frequency of repetition, increase of brain and body temperature, peripheral redistribution of blood flow and hypocapnia, which significantly affects cerebral blood flow. Based on the analysis of the available scientific literature, it is elicited that TBI is an independent cause of cerebral hyperthermia development, which significantly aggravates the consequences of the injury. **Conclusions.** The authors propose an innovative way to use microwave radiothermometry method as a diagnostic tool for sports-related TBI. In addition, the review highlights the main recommendations for complications prevention by using craniocerebral hypothermia technology, which reduces overall physical and cerebral hyperthermia, and augments the resistance of cerebral cortex neurons to hypoxia and trauma. However, the authors believe that the described approaches in sports medicine are not used purposefully due to lack of awareness of sports team doctors and coaches.

Key words: hypothermia, sports, traumatic brain injury, rehabilitation, hyperthermia

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of the review.

Author contributions. Oleg A. Shevelev, Igor Goryanin, Andrei V. Smolensky — conceptualization, writing — original Draft; Marina V. Petrova — supervision; Sergey G. Vesnin — data curation; Elias M. Mengistu, Anastasia A. Mengistu — writing, review, editing; Maria V. Vatsik-Gorodetskaya, Umayzat G. Khanakhmedova, Darina N. Menzhurenkova — investigation and formal analysis. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

Conflicts of interest statement. Authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 19.03.2023. Accepted 24.04.2023.

For citation: Shevelev OA, Smolensky AV, Petrova MV, Mengistu EM, Mengistu AA, Vatsik-Gorodetskaya MV, Khanakhmedova UG, Menzhurenkova DN, Vesnin SG, Goryanin II. Diagnostics and prevention of sports-related traumatic brain injury complication. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(2):254–264. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-254-264

Introduction

In the structure of sports injuries, traumatic brain injuries (TBI) account for up to 20 % of all types of injuries [1]. About 97 % of sports TBIs are mild TBIs (MTBIs) and the neurological symptoms are often lenient so that most of the injured young, strong, highly motivated athletes tend to downplay the injury. This can also cause an underestimation of the severity and the extent of received injuries by a doctor or a trainer [2].

Minor brain injury is an acutely developed impairment of brain function, which is the result of a blunt blow with sudden acceleration, deceleration

or rotation of the head, in which the patient is in clear consciousness, or the level of wakefulness is reduced to moderate deafness, while there may be a short-term loss of consciousness (up to 30 minutes) and/or amnesia (up to 24 hours) [3,4]. In most patients, recovery after mild TBI occurs in a short time (within 1–2 weeks), and in 5–20 % of cases, symptoms of post-concussion syndrome (cognitive, emotional, and behavioral disorders) are noted for a long time. The severity of TBI is most often assessed using the Glasgow Coma Scale, and MTBI corresponds to a score of 13–15 points in the acute period after injury. Metabolic, ionic, and neurotransmitter disorders and neuroinflammation develop in

mild TBI, but changes on computed tomography (CT) scan and magnetic resonance imaging (MRI) may be absent.

Of great importance in worsening the prognosis of the course of injury is the syndrome of re-injury during the period of the special vulnerability of the brain when the brain is especially susceptible to changes in intracranial pressure, blood flow, and hypoxia.

Acute cerebrovascular disorders and neurotrauma are accompanied by a focal increase in brain temperature, which may not be reflected in changes in basal temperature. In these cases, it is diagnostically important to use non-invasive microwave radiometry (MWR), which makes it possible to identify the foci of cerebral hyperthermia. MWR is based on measuring the power of the intrinsic emissions of human tissues in the microwave range, which makes it possible to calculate the temperature of the cerebral cortex at a depth of 4–6 centimeters from the skin surface [5].

Up to date, in sports MTBI with neurological manifestations, symptomatic pharmacotherapy is usually carried out, and as recommendations, a reduction in physical activity during the rehabilitation period is suggested. The arsenal of rehabilitation technologies for mild TBI is limited. At the same time, it is known that a decrease in brain temperature provides the development of pronounced neuroprotective effects: an increase in the resistance of brain cells to ischemia, hypoxia, reperfusion, and trauma, limitation of glutamate-mediated excitotoxicity reactions, inhibition of the inflammatory response to damage and the development of oedema, as well as apoptotic and necrobiotic cascades [6–8]. It seems very tempting to use this colossal potential of brain protection in MTBI.

In the treatment of severe TBI, artificial hypothermia induction methods were previously widely used [5]. Low-temperature technologies of cerebral protection include various methods of general cooling of patients, achieving a decrease in body temperature to 32–33 °C [9], which is not applicable for mild TBI. The known technique of nasopharyngeal hypothermia is of little use in sports medicine due to the need to obturate the nasal passages with cooling systems [10, 11].

Also the craniocerebral hypothermia (CCH) method is known which is based on lowering the temperature of the scalp in the craniocerebral region in combination with neck cooling in the area of projections of the carotid arteries [12]. It is also possible to use selective craniocerebral hypothermia (SCCH) without cooling the neck, which has proven itself well in the treatment of acute ischemic stroke and many diseases accompanied by cerebral and general hyperthermia (paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome, delirious and withdrawal syndromes, pyretic fever) [13]. Selective CCH does not affect basal body temperature and other homeostasis parameters with a heat removal session of up to 4 hours and is the best candidate for use in sports with mild TBI.

Thus, there are convincing prerequisites that MWR and SCCH can be used to diagnose sports-related mild TBI and prevent the development of negative consequences of injury. In this regard, it seems important to consider the issues of the features of changes in the thermal balance of the brain in sports-related TBI and the use of selective CCH.

Temperature balance of the brain and CCH

The brain is characterized by the highest metabolic activity, accompanied by a powerful heat release (20 % of the body's total heat at rest), which requires at least 20 % of the total oxygen utilized by the body, 25 % of glucose and IOC, with a brain mass of not more than 2 % [fourteen].

Almost all processes occurring in the central nervous system are sensitive to temperature fluctuations — the resting potential and the action potential, the rate of excitation, the efficiency of synaptic interactions, the production and release of signal molecules, etc. [15,16]. Temperature internally affects the efficiency and rate of metabolism in the brain, and temperature fluctuations modulate behavioural and autonomic responses and affect cognitive functions [17–19].

Under conditions of rest and norm, the brain is moderately thermo-heterogeneous, and the level of functional and temperature heterogeneity increases with excitation (emotion, affect) and various patho-

logical processes (cerebrovascular accident, trauma), accompanied by the development of focal cerebral hyperthermia.

With direct invasive temperature measurement in the oesophagus, ear canal, arterial blood in the aorta and venous blood in the jugular vein bulb in athletes, it was shown that during physical exertion, causing an increase in temperature in the oesophagus to 37.8 °C, the blood temperature in the aorta increased to 38 °C, in the jugular vein up to 38.5 °C, while the tympanic temperature did not exceed 37.5 °C. An increase in the temperature of the blood flowing from the brain emphasizes the fact of the accumulation of cerebral heat during working hyperthermia [20].

The human brain has a spherical shape, which contributes to the retention of heat due to the effective ratio of surface area to its mass, and the removal of excess heat is limited since the brain is enclosed in a hard bone “case” of the skull, which makes it difficult to transfer heat to the outside.

The brain has certain passive ways of removing heat. The main pathway for removing excess heat from the brain is provided by a powerful influx of arterial blood [21], which is sufficient to maintain normal cerebral heat balance at rest [22].

However, with an increase in body temperature, the influx of warm blood worsens the conditions for removing excess heat from the brain, which begins to accumulate. A decrease in cerebral perfusion with oedema and an increase in ICP also impairs heat dissipation.

Another convection mechanism for regulating brain temperature is formed by cooling the cerebral cortex with venous blood flowing from the scalp through the emissary’s veins and reaching the venous sinuses of the dura mater through perforators [22]. This very short transit route of venous blood cooled in the external environment to the cerebral cortex seems to be very effective, but its contribution to the maintenance of brain thermo-homeostasis has not been sufficiently studied. At the same time, it is clear that the colder the scalp and the venous blood flowing from it, the more effective the cooling of the cerebral cortex will be.

It should be borne in mind that the brain is the only organ whose blood supply is carried out from the

surface. Therefore, the cerebral cortex in normal and at rest is somewhat colder than the basal structures.

Thus, the physiological mechanisms and anatomical security of maintaining the thermal balance of the brain are aimed primarily at cooling the cerebral cortex.

Insignificantly involved in the removal of excess heat from the brain direct heat transfer from the surface of the brain to the outside through the flat bones of the skull and soft tissues of the head due to their low thermal conductivity.

The described pathways for the removal of excess cerebral heat make it possible to understand the mechanisms of hypothermia induction during craniocerebral cooling, which requires factual evidence.

With CCH, the temperature of the scalp can be reduced to 5–8 °C. The outflowing venous blood under these conditions enhances the heat exchange between the jugular vessels and the internal carotid arteries. The blood flow in the scalp at low temperatures is not completely blocked due to the initial vasoconstriction and is partially restored after 15–20 minutes [23]. Cold blood penetrating the sinuses of the dura mater through the emissary’s veins enhances convection heat removal and contributes to a decrease in the temperature of the cerebral cortex. With CCH, a significant temperature difference is formed between the surface of the brain and the scalp, reaching 25–30 °C, providing an increase in the flow of heat to the outside by thermal conductivity.

There are calculated and experimental justifications for the effectiveness of induced brain hypothermia during craniocerebral cooling. In particular, an analytical solution of heat transfer during targeted hypothermia of the brain is presented, confirmed by experiments, where it is shown that the cooling of the scalp significantly affects the temperature in the superficial zone of the brain, ensuring its decrease without affecting the temperature of the basal structures [24].

The nature of the temperature distribution in the human brain was studied using magnetic resonance spectroscopy (MRS), where it was found that with a decrease in the temperature of the scalp, hypothermia of the cerebral cortex is formed, but the temperature of the subcortical structures remains at 37 °C [25].

When modeling the brain cooling process, it was shown that 4-hour cooling of the scalp at a temperature of about 10 °C can lower the temperature of the superficial areas of the brain to 33.2 °C at a depth of up to 25 mm [26].

These calculated data very closely match the model of the heat balance of biological tissues given in another study [27]. Experiments with thermal sensors implanted in the brain have shown that selective cerebral hypothermia in monkeys is reproduced when the scalp is cooled [28].

The use of MWR made it possible to show that 30–45 minutes of CCH induction in healthy individuals provides a decrease in temperature over the entire surface of the brain by 1.5–2 °C. The lengthening of the cooling period by up to 4 hours made it possible to reduce the average temperature of the cerebral cortex by 2.5–4 °C. The basal temperature did not change significantly during this duration of cooling, as did blood pressure and heart rate [29].

Features of sports MTBI and the use of SCCH

An increase in temperature during overheating due to physical exertion can lead to significant disorders of the cerebral circulation and contributes to the development of cerebral oedema, increased intracranial pressure, disorders of interneuron relations, a decrease in the level of consciousness and cognitive impairment [30].

Hyperventilation and a decrease in partial pressure of Carbon Dioxide (PCO₂) in the blood are accompanied by a decrease in cerebral perfusion due to regular reactions of autoregulation of cerebral blood flow. In addition, a peripheral redistribution of blood flow develops in favour of the working muscles and skin to increase heat transfer during sweating, dehydration, and hypovolemia increase. Taken together, these phenomena lead to a significant decrease in cerebral perfusion and oxygenation, forming a kind of “steal” syndrome of the brain, which becomes especially vulnerable during this period to traumatic injury [31].

An increase in brain temperature against the background of reduced perfusion and oxygenation underlies the central mechanisms of fatigue, impaired speed,

strength, and coordination functions, which also contributes to an increased risk of sports-related TBI [32].

The development of cerebral hyperthermia forms a cascade of reactions typical of neuronal damage during ischemia, hypoxia, reperfusion, and neurotrauma: glutamate release increases, proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6) accumulate, and free radical processes increase [33]. Cerebral hyperthermia forms vicious circles of neuronal damage even in cases where there is no primary brain damage, and if it is present, it exacerbates the pathological process.

For sports-related TBI, especially in martial arts, it is typical to get repeated injuries in short periods.

Thus, the specific features of sports-related TBI are repeated frequent TBI, high body and brain temperature, and reduced cerebral perfusion. Post-traumatic changes are formed in conditions of high stress on the cardiovascular system. Timely objective assessment of MTBI is very often hampered by the effacement of symptoms and anti-gravity behavior of athletes seeking to continue participating in training and competitive cycles, which can cause underestimation of the severity of the injury. After sports MTBI, obtained in sparring in boxers and not accompanied by the formation of neurological symptoms, focal hyperthermia of the brain develops with foci of temperature increase up to 38–40 °C [34]. Localization of foci turns out to be individual, often manifesting itself in a certain projection of the cerebral cortex, which indicates the formation of “locus minoris resistentia” (lat.) — a weak spot that can eventually become the basis of structural brain disorders.

The use of MWR by recording temperature in 9 symmetrical regions of the left and right hemispheres makes it possible to build a map of the distribution of brain surface temperature and evaluate the differences recorded at rest, during exercise, and after mild TBI (Fig. 1).

Considering the neuroprotective potential of hypothermia and the pathogenetic role of cerebral hyperthermia, it seems appropriate to present the results of the practical application of hypothermia during physical exertion and MTBI obtained in several studies [35–38].

In athletes of cyclic sports, the axial temperature and the temperature of the cerebral cortex were re-

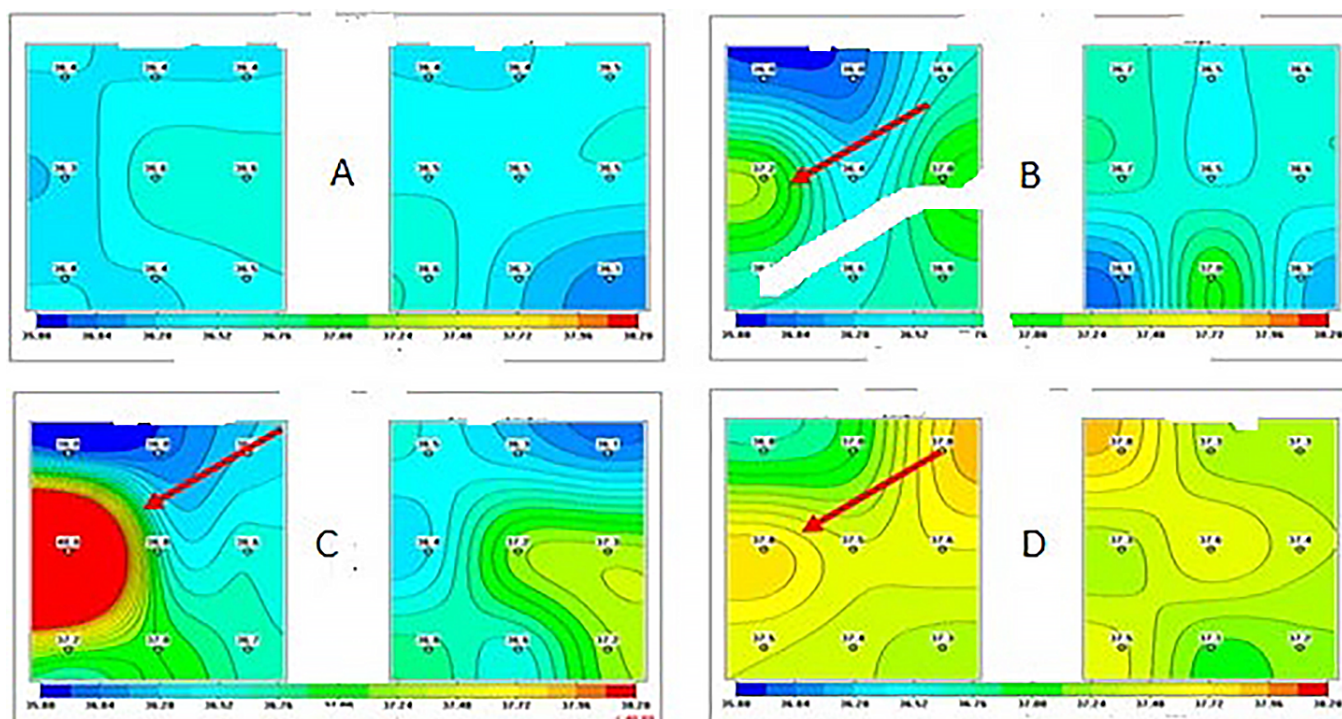


Fig. 1. Example of thermal maps obtained by microwave radiothermometry. A – before training, B – after a 20-minute warm-up workout, C – after sparring, and D – one hour after sparring. The arrow marks the area of hyperthermia typical for this athlete (according to Shevelev O.A. et al. [39])

corded using medical microwave radiometry (MWR). Athletes performed the PWC-170 test. Temperature measurements showed that the axial temperature after the test increased from 36.21 ± 0.07 °C to 37.67 ± 0.06 , and the brain temperature from 36.58 ± 0.07 °C to 38.17 ± 0.08 °C, which is higher than body temperature.

With an interval of a day, a second study was carried out on the same athletes, and the exercise test was preceded by a 60-minute CCH session. 20–30 minutes later (the period of spontaneous brain warming) after the hypothermia session, the athletes were asked to perform the PWC-170 test. At this stage of the study, after exercise, the axial temperature increased to 37.23 ± 0.03 °C, and the brain — up to 37.60 ± 0.07 °C.

These data demonstrate that the preventive CCH session allowed for a reduction in the severity of general and cerebral hypothermia caused by the test load. In addition, the CCH session preceding the PWC-170 test provided a significant increase in maximum oxygen

consumption by 9.5 %, the power of work performed at the aerobic threshold by 13.5 %, and at the anaerobic threshold by 5.6 %, compared with the results obtained during the test without a preventive hypothermia session.

The facts that preventive brain hypothermia can reduce the degree of development of physical general and cerebral hyperthermia, as well as increase aerobic and anaerobic performance, are extremely important in terms of optimizing the training of athletes and in the recovery period.

The introduction of single sessions and course use of CCH into the training programs for athletes can reduce the risks associated with working hyperthermia and overheating, improve sports performance, and protect the athlete's brain from development of negative consequences of accidental and “planned” (martial arts) sports-related TBI of varying severity.

In particular, after sparring, in which missed blows to the head were registered, the athlete's brain tempera-

ture in the focus of hyperthermia reached 38.1 ± 0.13 °C, and after the CCH session, it was 35.8 ± 0.25 °C. These facts are quite remarkable since they demonstrate the possibility of stopping focal hyperthermia, which is the

basis for preventing the development of sports-related TBI complications. An example of an athlete's brain temperature map is shown in Fig. 2.

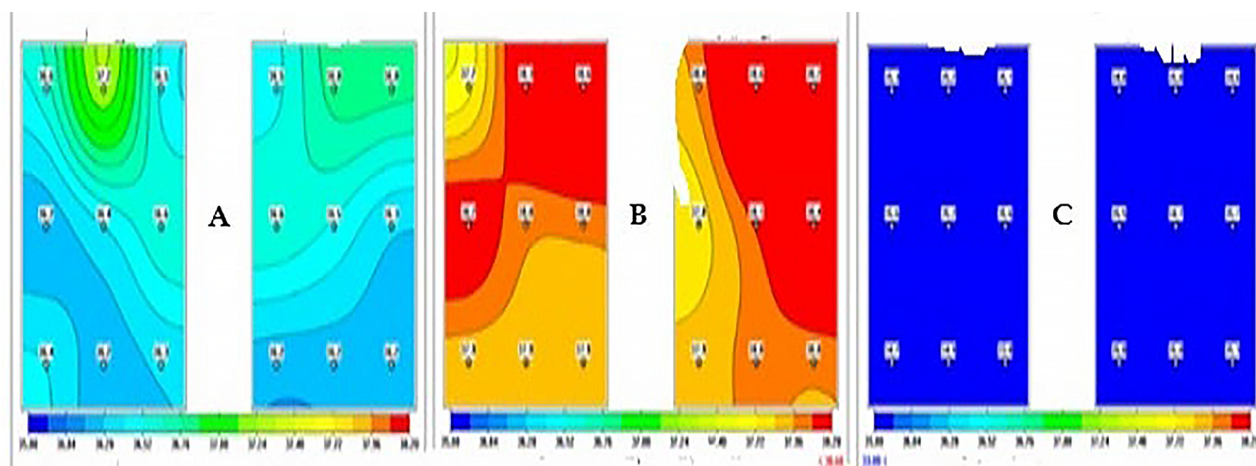


Fig. 2. Thermal maps obtained from athletes by using microwave radiothermometry.

A – before sparring, B – after sparring (3 rounds of 3 minutes each), and C – after 60 minutes of CCH, carried out immediately after sparring (according to Shevelev O.A. et al. [39])

It is notable that particularly in sports during trainings and competitive cycles is possible to bring the time of SCCH induction as close as possible to the moment of injury, what is fundamentally important, since the earlier the hypothermia procedure is started, the better the clinical effects will be [40].

Conclusion

MWR of the brain can serve as an objective tool for diagnosing sports-related mild TBI. Therapeutic hypothermia, used for cerebro-protection after total circulatory arrest, in cases of cerebral circulation disorders and brain injury, has long been known. The mechanisms of its action have been thoroughly studied, including urgent effects that develop during hypothermia, and delayed effects, i. e., molecular mechanisms based on the initiation of the expression of early response genes encoding stress-protective proteins by low temperatures. The accumulation of stress proteins prolongs the action of hypothermia, which is responsible for the effects of preventive cooling, and the increase in the resistance

of cells and tissues to the action of damaging factors is due to a wide range of cytoprotective reactions that develop with their participation. The evidence base for the effectiveness of hypothermia comes mainly from animal experiments and tissue culture and to fully extrapolate the results in relation to sports-related TBI, special extensive studies are required; however, given the potential risks of brain injuries due to sports-related TBI consequences and available clinical experience on hypothermia technology, it is advisable to recommend it for a wider application in sports medicine and rehabilitation.











References/Библиографический список

1. Theadom A, Mahon S, Hume P, Starkey N, Barker-Collo S, Jones K, Majdan M, Feigin VL. Incidence of Sports-Related Traumatic Brain Injury of All Severities: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):192–199. doi: 10.1159/000505424.
2. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, Peeters W, Feigin V, Theadom A, Holkovic L, Synnot A. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2021;38(10):1411–1440. doi: 10.1089/neu.2015.4126.

3. Potapov AA, Lichterman LB, Kravchuk AD, Okhlopkov VA, Aleksandrova EV, Filatova MM, Maryakhin AD, Latyshev YA. Mild traumatic brain injury: *clinical recommendations*. — Moscow: Association of Neurosurgeons of Russia, 2016. (In Russian). [Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А., Александрова Е.В., Филатова М.М., Маряхин А.Д., Латышев Я.А. Лёгкая черепно-мозговая травма: клинические рекомендации // Ассоциации нейрохирургов России. 2016. С. 23].
4. Clinical Guidelines. Concussion of the brain. Association of Neurosurgeons of Russia, Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, revision 2021. (In Russian). [Клинические рекомендации. Сотрясение головного мозга // Ассоциация нейрохирургов России, утверждена Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2021. Москва. 42 с.].
5. Ugryumov VM. Severe closed injury of the skull and brain. Leningrad: *Medicine*, 1974, 318 p. (In Russian). [Угрюмов В.М. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга // Ленинград: Медицина. 1974. С.318].
6. Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, Li GY. Neuroprotection by Therapeutic Hypothermia. *Front Neurosci*. 2019;13:586. doi:10.3389/fnins.2019.00586.
7. Dietrich WD, Bramlett HM. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management for traumatic brain injury: Experimental and clinical experience. *Brain Circ*. 2017;3(4):186–198. doi:10.4103/bc.bc_28_17.
8. Lee JH, Zhang J, Yu SP. Neuroprotective mechanisms and translational potential of therapeutic hypothermia in the treatment of ischemic stroke. *Neural Regen Res*. 2017;12(3):341–350. doi:10.4103/1673–5374.202915.
9. Vaity C, Al-Subaie N, Cecconi M. Cooling techniques for targeted temperature management post-cardiac arrest. *Crit Care*. 2015;19(1):103. Published 2015 Mar 16. doi: 10.1186/s13054–015–0804–1.
10. Hine K, Hosono S, Kawabata K, Miyabayashi H, Kanno K, Shimizu M, Takahashi S. Nasopharynx is well-suited for core temperature measurement during hypothermia therapy. *Pediatr Int*. 2017;59(1):29–33. doi:10.1111/ped.13046.
11. Ibragimov N.K. Craniocerebral hypothermia + nasopharyngeal cooling: effects on cerebral blood flow, intracranial pressure, cerebral perfusion pressure in patients with craniocerebral trauma. *Central Asian Journal of Medicine*. 2018;4:47–56. <https://uzjournals.edu.uz/tma/vol2018/iss4/5>.
12. Gard A, Tegner Y, Bakhsheshi MF, Marklund N. Selective head-neck cooling after concussion shortens return-to-play in ice hockey players. *Concussion*. 2021;6(2): CNC90. doi: 10.2217/cnc-2021–0002.
13. Shevelev OA, Saidov SK, Petrova MV, Chubarova MA, Usmanov ES. Craniocerebral hypothermia as a method of therapy of disorders of the temperature balance of the brain in patients in the postcomatous period. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2020;2(1):11–19. doi: <https://doi.org/10.17816/rehab20411>. (In Russian). [Шевелев О.А., Саидов Ш.Х., Петрова М.В., Чубарова М.А., Усманов Э.Ш. Краниocerebralная гипотермия как метод терапии нарушений температурного баланса головного мозга у пациентов в посткоматозном периоде // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т. 2. № 1. С. 11–19. doi: <https://doi.org/10.17816/rehab20411>.].
14. Mrozek S, Vardon F, Geeraerts T. Brain temperature: physiology and pathophysiology after brain injury. *Anesthesiol Res Pract*. 2012;2012:989487. doi: 10.1155/2012/989487.
15. Guatteo E, Chung KK, Bowala TK, Bernardi G, Mercuri NB, Lipski J. Temperature sensitivity of dopaminergic neurons of the substantia nigra pars compacta: involvement of transient receptor potential channels. *J Neurophysiol*. 2005;94(5):3069–3080. doi: 10.1152/jn.00066.2005.
16. Fohlmeister JF, Cohen ED, Newman EA. Mechanisms and distribution of ion channels in retinal ganglion cells: using temperature as an independent variable. *J Neurophysiol*. 2010;103(3):1357–1374. doi:10.1152/jn.00123.2009.
17. Yu Y, Hill AP, McCormick DA. Warm body temperature facilitates energy efficient cortical action potentials. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(4): e1002456. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002456.
18. Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci*. 2000;3(2):184–190. doi:10.1038/72131.
19. Kiyatkin EA. Brain temperature homeostasis: physiological fluctuations and pathological shifts. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2010;15(1):73–92. doi: 10.2741/3608.
20. Nybo L. Brain temperature and exercise performance. *Exp Physiol*. 2012;97(3):333–339. doi:10.1113/expphysiol.2011.062273.
21. Hayward JN, Baker MA. Role of cerebral arterial blood in the regulation of brain temperature in the monkey. *Am J Physiol*. 1968;215(2):389–403. doi: 10.1152/ajplegacy.1968.215.2.389.
22. Cabanac M, Brinell H. Blood flow in the emissary veins of the human head during hyperthermia. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1985;54(2):172–176. doi: 10.1007/BF02335925.
23. Janssen FE, Van Leeuwen GM, Van Steenhoven AA. Modelling of temperature and perfusion during scalp cooling. *Phys Med Biol*. 2005;50(17):4065–4073. doi:10.1088/0031–9155/50/17/010.
24. Weiwu Ma, Wenxin Liu, Min Li. Analytical heat transfer model for targeted brain hypothermia. *International Journal of Thermal Sciences*. 2016;100:66–74. doi: 10.1016/j.ijthermalsci.2015.09.014.
25. Uyğun M, Küçüka MS, Çolpan CÖ. “3B modeling and temperature distribution of human brain”. 2016. *20th National Biomedical Engineering Meeting (BIYOMUT)*. Izmir, Turkey. 2016. pp. 1–4. doi: 10.1109/BIYOMUT.2016.7849378.

26. Vesnin SG, Sedankin MK. Development of a series of antenna applicators for non-invasive measurement of the temperature of human body tissues in various pathologies. *Bulletin of the Bauman Moscow State Technical University*. 2012; 43–61. (In Russian). [Веснин С.Г., Сединкин М.К. Разработка серии антенных аппликаторов для неинвазивного измерения температуры тканей организма человека при различных патологиях // Вестник Московского государственного технического университета им. Н.Э. Баумана. 2012. № 1. С. 43–61].
27. Polyakov MV, Khoperskov AV. Mathematical modeling of the spatial distribution of the radiation field in biological tissue; determination of the brightness temperature for diagnostics, *Vestn. Volgogr. state University*. Ser. 1, Mat. Phys.. 2016; 5(36): 73–84. doi.org/10.15688/jvolsu1.2016.5.7. (In Russian). [Поляков М.В., А.В. Хоперсков А.В. Математическое моделирование пространственного распределения поля излучения в биологической ткани: определение яркостной температуры для диагностики // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 1: Математика. Физика. 2016. Т. 5. № 36. С. 73–84. doi.org/10.15688/jvolsu1.2016.5.7.].
28. Maloney SK, Mitchell D, Mitchell G, Fuller A. Absence of selective brain cooling in unrestrained baboons exposed to heat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(5): R2059–R2067. doi:10.1152/ajpregu.00809.2006.
29. Shevelev OA, Butrov AV, Cheboksary DV, Khodorovich NA, Lapaev NN, Pokatilova NS. Pathogenetic role of cerebral hyperthermia in brain lesions. *Clinical medicine*. 2017;(95)4:302–309. (In Russian). [Шевелев О.А., Бутров А.В., Чебоксаров Д.В., Ходорович Н.А., Лапаев Н.Н., Покатилова Н.С. Патогенетическая роль церебральной гипертермии при поражениях головного мозга // Клиническая медицина. 2017. № 4. С. 302–309].
30. Sharma HS. Hyperthermia induced brain oedema: current status and future perspectives. *Indian J Med Res*. 2006;123(5):629–652.
31. Bain AR, Morrison SA, Ainslie PN. Cerebral oxygenation and hyperthermia. *Front Physiol*. 2014;5:92. doi:10.3389/fphys.2014.00092.
32. Nybo L, Nielsen B. Middle cerebral artery blood velocity is reduced with hyperthermia during prolonged exercise in humans. *J Physiol*. 2001;534(Pt 1):279–286. doi:10.1111/j.1469–7793.2001.t01–1–00279.x.
33. Campos F, Pérez-Mato M, Agulla J, Blanco M, Barral D, Almeida A, Brea D, Waeber C, Castillo J, Ramos-Cabrer P. Glutamate excitotoxicity is the key molecular mechanism which is influenced by body temperature during the acute phase of brain stroke. *PLoS One*. 2012;7(8): e44191. doi:10.1371/journal.pone.0044191.
34. Konov AV, Shevelev OA, Smolensky AV, Belichenko OI, Tarasov AV, Khusyainov ZM, Garakyan AI. The use of local therapeutic craniocerebral hypothermia for the prevention of complications of mild traumatic brain injury in sports. *Therapist*. 2015;11:21–28. (In Russian). [Конов А.В., Шевелев О.А., Смоленский А.В., Беличенко О.И., Тарасов А.В., Хусьяинов З.М., Гаракян А.И. Использование локальной терапевтической краниocereбральной гипотермии для профилактики осложнений легкой черепно-мозговой травмы в спорте // Терапевт. 2015. № 11. С. 21–28].
35. Smolensky AV, Shevelev OA. Approaches to the prevention of mild traumatic brain injuries in basketball/ *Collection of articles based on the materials of the III International Scientific and Practical Conference “Integration processes of Science and practice”*. Moscow, November 25, 2020. (In Russian). [Смоленский А.В., Шевелев О.А. Подходы к профилактике легких черепно-мозговых травм в баскетболе // Сборник статей по материалам III Международной научно-практической конференции “Интеграционные процессы науки и практики”. 2020 г. Москва].
36. Shevelev OA, Smolensky AV, Tarasov AV, Miroshnikov AB, Khusyainov ZM, Garakyan AI. Temperature balance of the cerebral cortex in athletes boxers during training and competitions. *Sports and pedagogical education*. 2020;4:59–66. (In Russian). [Шевелев О.А., Смоленский А.В., Тарасов А.В., Мирошников А.Б., Хусьяинов З.М., Гаракян А.И. Температурный баланс коры головного мозга спортсменов-боксеров во время тренировок и соревнований // Спортивное и педагогическое образование. 2020. № 4. С. 59–66].
37. Smolensky AV, Shevelev OA, Tarasov AV, Miroshnikov AB, Kuzovleva EV, Khusyainov ZM. Optimization of post-exercise recovery and approaches to the prevention of complications of mild traumatic brain injury in boxing. *Almanac Sport*. 2020;32–34. (In Russian). [Смоленский А.В., Шевелев О.А., Тарасов А.В., Мирошников А.Б., Кузовлева Е.В., Хусьяинов З.М. Оптимизация восстановления после тренировки и подходы к профилактике осложнений легкой черепно-мозговой травмы в боксе // Спортивный альманах. 2020. С. 32–34].
38. Smolensky AV, Shevelev OA, Tarasov AV, Miroshnikov AB, Kuzovleva EV. Optimization of post-loading recovery in boxing. *Theory and methodology of impact sports of martial arts / Collection of articles based on the materials of the “All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation”*; Moscow. 2021:100–105. (In Russian). [Смоленский А.В., Шевелев О.А., Тарасов А.В., Мирошников А.Б., Кузовлева Е.В. Оптимизация постнагрузочного восстановления в боксе. Теория и методика ударных видов спортивных единоборств // Сборник статей по материалам «Всероссийской научно-практической конференции с международным участием». Москва. 2021. С.100–105].
39. Shevelev OA, Grechko AV, Petrova MV. *Therapeutic hypothermia. Monograph*. Moscow: RUDN. 2020. 272 p. (In Russian). [Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В. Терапевтическая гипотермия: монография. Москва: РУДН. 2020. С. 272].
40. Jackson TC, Kochanek PM. A New Vision for Therapeutic Hypothermia in the Era of Targeted Temperature Management: A Speculative Synthesis. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2019;9(1):13–47. doi:10.1089/ther.2019.0001.

Диагностика и профилактика осложнений спортивной черепно-мозговой травмы

О.А. Шевелев^{1,2} , А.В. Смоленский³ , М.В. Петрова^{1,2} , Э.М. Менгисту^{1,2}  ✉
А.А. Менгисту² , М.В. Вацик-Городецкая^{1,4} , У.Г. Ханахмедова⁴ , Д.Н. Менжуренкова¹ ,
С.Г. Веснин⁵ , И.И. Горянин^{6,7} 

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

²Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, г. Москва, Российская Федерация

³Университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, г. Москва, Российская Федерация

⁴Городская клиническая больница имени В.В. Виленко, г. Москва, Российская Федерация

⁵ООО Медицинская микроволновая радиометрия, г. Эдинбург, Великобритания

⁶Школа информатики Эдинбургского университета, г. Эдинбург, Великобритания

⁷Институт науки и технологий г. Окинавы, г. Окинава, Япония

✉ drmengistu@mail.ru

Аннотация. На долю спортивных черепно-мозговых травм (ЧМТ) приходится до 20 % всех спортивных повреждений, а встречаемость первых возрастает ежегодно за счет прироста числа людей, занимающихся спортом, растущей популярности экстремальных и контактных видов спорта, а также высокого уровня мотивации на достижение рекордных результатов среди молодых спортсменов. Основная цель данного обзора — представить возможности применения методики микроволновой радиотермометрии и технологии краниocereбральной гипотермии в контексте спортивной ЧМТ. В обзоре рассмотрена наиболее часто встречающаяся форма ЧМТ у спортсменов — легкая ЧМТ, которая в свою очередь может спровоцировать развитие очень широкого спектра осложнений и негативных последствий как в ближайшем, так и отсроченном периоде после полученной травмы. Рассмотрены основные недостатки программ по профилактике осложнений при лечении и реабилитации спортсменов после ЧМТ, которые недостаточно учитывают особенности механизмов развития самой травмы, ее значимые отличия от бытовых, дорожных или криминальных травм с повреждением головного мозга. Авторами описана актуальная проблематика отсутствия объективных методов инструментальной диагностики тяжести травмы. Детализована патофизиологическая составляющая, характерная для спортивной ЧМТ: периодичность повторения, повышение температуры тела и мозга пострадавшего, периферическое перераспределение кровотока и гипокания, которые значимо влияют на мозговой кровоток. На основании проведенного анализа имеющейся отечественной и зарубежной научной литературы можно сделать вывод, что черепно-мозговая травма является независимой причиной развития церебральной гипертермии, которая существенно усугубляет последствия полученной травмы. **Выводы.** Авторами предложен новаторский способ использования метода микроволновой радиотермометрии в качестве диагностического инструмента спортивных ЧМТ. Кроме того, в обзоре выделяются основные рекомендации для профилактики осложнений с использованием технологии краниocereбральной гипотермии, которая позволяет снизить общую физическую и церебральную гипертермию, а также способствует повышению устойчивости нейронов коры головного мозга к гипоксии и травме. Однако авторы считают, что описываемые подходы в спортивной медицине используются нецеленаправленно и связано это с недостаточной осведомленностью тренеров и врачей спортивных команд.

Ключевые слова: гипотермия, виды спорта, травматическое повреждение мозга, реабилитация, гипертермия

Информация о финансировании. Авторы не получали финансовой поддержки для исследования и публикации данной статьи.

Вклад авторов: Шевелев О.А., Горянин И.И. — концепция и написание исходного текста; Петрова М.В., Смоленский А.В. — кураторство; Веснин С.Г. — курирование данных; Менгисту Э.М., Менгисту А.А. — написание, рецензирование и редактирование; Вацик-Городецкая М.В., Ханахмедова У.Г., Менжуренкова Д.Н. — сбор данных и формальный анализ.

Все авторы внесли значительный вклад в разработку концепции, исследования и подготовку рукописи, прочитали и утвердили окончательную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 19.03.2023. Принята 24.04.2023.

Для цитирования: Shevelev O.A., Smolensky A.V., Petrova M.V., Mengistu E.M., Mengistu A.A., Vatsik-Gorodetskaya M.V., Khanakhmedova U.G., Menzhurenkova D.N., Vesnin S.G., Goryanin I.I. Diagnostics and prevention of sports-related traumatic brain injury complication // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 2. С. 254—264. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-254-264

Corresponding author: Mengistu Elias Mesfin — PhD student, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Institute of Medicine, RUDN University, 117198, Miklukho-maklaya st., 6, Moscow, Russian Federation. Email: drmengistu@mail.ru
Shevelev O.A. ORCID 0000-0002-6204-1110
Smolensky A.V. ORCID 0000-0001-5663-9936
Petrova M.V. ORCID 0000-0003-4272-0957
Mengistu E.M. ORCID 0000-0002-6928-2320
Mengistu A.A. ORCID 0000-0001-8999-6972
Vatsik-Gorodetskaya M.V. ORCID 0000-0002-6874-8213
Khanakhmedova U.G. ORCID 0009-0002-4893-2846
Menzhurenkova D.N. ORCID 0009-0002-7997-0079
Vesnin S.G. ORCID 0000-0003-4353-8962
Goryanin I.I. ORCID 0000-0002-8293-774X

Ответственный за переписку: Менгисту Эльяс Месфин — аспирант, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации, Медицинский институт РУДН, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д-6. E-mail: drmengistu@mail.ru
Шевелев О.А. SPIN-код 9845-2960; ORCID 0000-0002-6204-1110
Смоленский А.В. SPIN-код 4514-3020; ORCID 0000-0001-5663-9936
Петрова М.В. SPIN-код 9132-4190; ORCID 0000-0003-4272-0957
Менгисту Э.М. SPIN-код 1387-7508; ORCID 0000-0002-6928-2320
Менгисту А.А. ORCID 0000-0001-8999-6972
Вацик-Городецкая М.В. SPIN-код 5531-0698; ORCID 0000-0002-6874-8213
Ханахмедова У.Г. ORCID 0009-0002-4893-2846
Менжуренкова Д.Н. ORCID 0009-0002-7997-0079
Веснин С.Г. ORCID 0000-0003-4353-8962
Горянин И.И. ORCID 0000-0002-8293-774X











ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ HISTORY OF MEDICINE

DOI 10.22363/2313-0245-2023-27-2-265-276
EDN GGHQWE

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Новатор с улицы Новаторов: судьба Человека, биография Ученого

О.В. Шарапова¹ , Л.И. Ильенко² , Ю.Г. Мухина² ,
А.Н. Гуреев² , Е.А. Зубарева² , Т.А. Житова² , С.В. Богданова²  

¹Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова, г. Москва, Российская Федерация

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,

г. Москва, Российская Федерация

 2891photina@mail.ru

Аннотация. Статья посвящена памяти российского ученого, врача, учителя, декана педиатрического факультета, стоявшего у истоков перинатальной медицины с позиций инновационного подхода в диагностике, терапии, профилактике, обучении будущих врачей. Цель статьи — изучение биографии выдающегося российского ученого Марии Федоровны Децёкиной, с позиций значимого вклада в перинатальную медицину. В ходе написания статьи использовались сравнительно-исторический, аналитический методы историко-медицинского исследования с использованием архивных данных четвертого родильного дома на улице Новаторов, д. 3 города Москвы, где работала Мария Фёдоровна, воспоминания коллег, учеников и родных. Основные результаты заключаются в представлении современных достижений в педиатрии на основах, заложенных Марией Федоровной, обладающей высоким профессионализмом и инновационными подходами. Медицина XXI века открывает широкие возможности в прогнозировании, профилактике, терапии и реабилитации. В основе современного этапа развития медицинской науки лежит мощный технологический прогресс, продвинутое

© Шарапова О.В., Ильенко Л.И., Мухина Ю.Г., Гуреев А.Н., Зубарева Е.А., Житова Т.А., Богданова С.В., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

фармакологические исследования, прорывы в сфере генетики, нанотехнологий. Но за высокими достижениями настоящего стоят наши дорогие Учителя, которые высоким профессионализмом заложили фундамент будущего медицины. Эти классические взгляды, труды, подходы мы не должны утратить. Жизнь и судьба выдающегося российского врача Марии Фёдоровны Дещёкиной — яркий пример верности профессии и служения людям. В 2022 году, в вековой юбилей со дня ее рождения, в Российском национальном исследовательском медицинском университете имени Н.И. Пирогова (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова) была проведена конференция и выпущена книга, посвященная памяти Марии Фёдоровны — уникального врача, ученого, педагога, организатора. Учредитель конференции — ученица Марии Фёдоровны — Ильенко Лидия Ивановна. Жизнь Марии Фёдоровны тесно связана со 2-м МОЛГМИ (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова), кафедрой госпитальной педиатрии, родильным домом № 4 города Москвы. Она прошла путь от студента до профессора, заведующего кафедрой, декана педиатрического факультета. Результаты её деятельности сложились в определенную концепцию, которой мы придерживаемся до сих пор. Как декан Мария Фёдоровна проявила себя талантливым педагогом, психологом и организатором, уделяя большое внимание совершенствованию педагогического мастерства преподавателей. Именно в этот период методическая работа была возведена в ранг научно-методической, что повлекло за собой цикл работ, написанных в соавторстве с кафедрой педагогики. Неонатологи, акушеры-гинекологи, неврологи и педиатры хорошо знают имя Марии Фёдоровны, она впервые описала различные соматические проявления родовой травмы, представив их в виде синдромов. Эта классификация действует поныне, облегчая постановку диагноза. На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что с именем Марии Фёдоровны Дещёкиной связаны многие инновации, ставшие традиционными для отечественной педиатрии.

Ключевые слова: М.Ф. Дещёкина, родильный дом № 4, В.А. Таболин, неонатология, кафедра госпитальной педиатрии 2-го МОЛГМИ, госпитальная педиатрия, история медицины

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. О.В. Шарапова, Л.И. Ильенко, Ю.Г. Мухина, А.Н. Гуреев, Е.А. Зубарева, Т.А. Житова, С.В. Богданова — дизайн исследования, сбор и обработка материала, обзор по теме публикации, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 11.03.2023. Принята 17.04.2023.

Для цитирования: Шарапова О.В., Ильенко Л.И., Мухина Ю.Г., Гуреев А.Н., Зубарева Е.А., Житова Т.А., Богданова С.В. Новатор с улицы Новаторов: судьба Человека, биография Ученого // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 2. С. 265—276. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-265-276

Innovator from Novatorovs` street: the life of a scientist, the fate of a devotee

Olga V. Sharapova¹ , Lydia I. Ilyenko² , Julia G. Mukhina² , Aleksey N. Gureev² ,
Elena A. Zubareva² , Tatyana A. Zhitova² , Svetlana V. Bogdanova²  

¹ City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russian Federation

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

✉ 2891photina@mail.ru

Abstract. The article is dedicated to the memory of a Russian scientist, doctor, teacher, dean of the Faculty of Pediatrics, who stood at the origins of perinatal medicine from the standpoint of an innovative approach in diagnosis, therapy, prevention and training of future doctors. *The aim of the article* is to study the biography of the outstanding Russian scientist Maria Fedorovna Deshchekina, from the standpoint of a significant contribution to perinatal medicine. In the course of writing the article, comparative historical and analytical methods of historical and medical research were used using archival data from the 4th maternity hospital on Novatorov Street, house 3, Moscow, where Maria Fedorovna worked, memories of colleagues, students and relatives. *The main results are* the presentation of modern achievements in pediatrics on the foundations laid by Maria Fedorovna, who has high professionalism and innovative approaches. Medicine of the XXI century opens up wide opportunities in forecasting, prevention, therapy and rehabilitation. The modern stage of medical science development is based on powerful technological progress, advanced pharmacological research, breakthroughs in the field of genetics and nanotechnology. But behind the high achievements of the present are our dear Teachers, who laid the foundation for the future of medicine with their high professionalism. We should not lose these classical views, works, and approaches. The life and fate of the outstanding Russian doctor Maria Fedorovna Deshchekina is a vivid example of loyalty to the profession and service to people. In 2022, on the centennial anniversary of her birth, a conference was held and a book dedicated to the memory of Maria Fedorovna, a unique doctor, scientist, teacher, organizer, was published at the Federal State Educational Institution of the Russian Ministry of Health named after N.I. Pirogov. The founder of the conference is a student of Maria Fedorovna — Ilyenko Lidiya Ivanovna. Maria Fyodorovna's life is closely connected with the 2nd MOLGMI (the Federal State Educational Institution of the Russian Ministry of Health named after N.I. Pirogov), the Department of Hospital Pediatrics and Maternity hospital No. 4. Moscow. She went from student to professor, head of the department, dean of the Pediatric Faculty. The results of her activities have developed into a certain concept, which we still adhere to. As Dean, Maria Fedorovna proved herself to be a talented teacher, psychologist and organizer, paying great attention to improving the pedagogical skills of teachers. It was during this period that methodological work was elevated to the rank of scientific and methodological, which led to a series of articles written in collaboration with the Department of Pedagogy. Neonatologists, obstetricians–gynecologists, neurologists and pediatricians know the name of Maria Fedorovna well, since she first described somatic manifestations of birth trauma and presented them in the form of syndromes. This classification is still in effect today and greatly facilitates the diagnosis. Based on the analysis, it can be concluded that the name of Maria Fedorovna Deshchekina is associated with many innovations that later became traditional for Russian pediatrics.

Key words: M.F. Deshchyokina, Maternity Hospital No. 4, V.A. Tabolin, neonatology, department of hospital paediatrics, the 2nd Moscow State Medical Institute (MOLGMI), hospital paediatrics, history of medicine

Funding. The authors declare no external funding.

Author contributions. O.V. Sharapova, L.I. Ilyenko, Y.G. Mukhina, A.N. Gureev, E.A. Zubareva, T.A. Zhitova, S.V. Bogdanova — the study design, collecting and processing of material, the review on the topic of publication, writing the work, the final approval of the version for further publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 11.03.2023. Accepted 17.04.2023.

For citation: Sharapova OV, Ilyenko LI, Mukhina YG, Gureev AN, Zubareva EA, Zhitova TA, Bogdanova SV. Innovator from Novatorovs` street: the life of a scientist, the fate of a devotee. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(2):265–276. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-265-276

Введение

Медицина XXI века открывает широкие возможности в прогнозировании, профилактике, терапии и реабилитации. В основе современного этапа развития медицинской науки лежит мощный технологический прогресс, продвинутое фармакологические исследования, прорывы в сфере генетики и нанотехнологий. Но за высокими достижениями настоящего стоят наши дорогие Учителя, которые своим высоким профессионализмом заложили фундамент будущего медицины.

История родильного дома № 4 на улице Новаторов дом № 3 города Москвы началась в 1981 году. С тех пор слава его специалистов приумножалась с каждым новым поколением медиков, работавших в этих стенах. Строились и продолжают строиться новые корпуса, открывались новые кабинеты и отделения, приобреталась новая медицинская техника, создавались новые службы. Роддом растет, но одно в нем остается неизменным — высокий профессионализм врачей, медицинских сестер, фельдшеров и лаборантов, проявляемый ими в борьбе за здоровье нового поколения. Не зря о роддоме идет слава, что там работают «опедиатрические» акушеры-гинекологи и «обакушеренные» педиатры, а персонал, работающий в роддоме № 4, называют «новаторами с улицы Новаторов». Благодаря Марии Фёдоровне были введены круглосуточные дежурства неонатологов, совместное пребывание матери и ребенка, аттестация на международную награду «Больница доброжелательного отношения к ребёнку», концепция «вертикальные роды», разработка программы лонгитудинального наблюдения за развитием детей, рожденных методом вертикальных родов, инициатива «Здоровый ребёнок — семье,

здоровый ребёнок — Москве, здоровый ребёнок — России, здоровый ребёнок — всему миру!». Инновационные идеи Марии Фёдоровны и сегодня являются важной частью современной медицины [1].

Здесь приветствуются естественные роды с минимальным медицинским вмешательством по отношению к роженице и ребёнку, активно поддерживается грудное вскармливание. Все это подтверждается наличием статуса, который присваивается Детским фондом Организации Объединённых Наций (ЮНИСЕФ), — «Больница, доброжелательная к ребёнку». Одним из первых роддом № 4 на улице Новаторов, дом № 3 города Москвы начал практиковать уникальную концепцию — «вертикальные роды», не имеющую аналогов [2]. В скандинавских странах и в Европе такие роды называют «русскими» [3, 4].

В родительском доме № 4 на улице Новаторов дом № 3 города Москвы внедряются новейшие методики диагностики, лечения и реабилитации. Но самое ценное — это отзывчивый медицинский персонал — врачи, медицинские сестры, младший медицинский персонал, который всегда отличался высоким профессионализмом, преданностью своему делу и доброжелательностью. Большое значение для роженицы имеет именно психологическая составляющая.

С историей 4-го родильного дома на улице Новаторов дом № 3 города Москвы тесно связана судьба выдающегося человека — Марии Фёдоровны Дещёкиной. В 2022 году, в вековой юбилей со дня ее рождения, в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова была проведена конференция и выпущена книга, посвященная памяти Марии Фёдоровны — уникального врача, ученого, педагога, организатора.

Учредитель конференции — ученица Марии Фёдоровны — Ильенко Лидия Ивановна.

Биографические данные

Мария Фёдоровна родилась в крестьянской семье в 1922 году. Окончив в 1940 году школу города Шацка, она поступила на заочное отделение физико-математического факультета Рязанского педагогического института, совмещала учебу с преподаванием в школе (рис. 1).



Рис. 1. Дещёкина М.Ф., 1940-е гг.

Fig. 1. Deshchyokina M.F., 1940

С 1944 года ее жизнь непрерывно связана со 2-м МОЛГМИ (ныне ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), где она обучалась на педиатрическом факультете, который с отличием окончила в 1949 году, была рекомендована в клиническую ординатуру на кафедру пропедевтики детских болезней.

После окончания ординатуры, аспирантуры и успешной защиты кандидатской диссертации она

стала работать ассистентом кафедры пропедевтики детских болезней 2-го МОЛГМИ.

В 1964 году Мария Фёдоровна перешла на кафедру госпитальной педиатрии 2-го МОЛГМИ, где успешно работала в должности доцента, а впоследствии профессора.

Научная деятельность

Основным направлением ее научной деятельности являлось изучение различных аспектов неонатологии, исследование особенностей детей, перенесших родовую травму: кровоизлияние в родах в краниальные, экстракраниальные отделы нервной системы, во внутренние органы, в том числе в надпочечники. Ее кандидатская диссертация была посвящена влиянию перенесенного внутричерепного кровоизлияния на развитие детей и его отдаленные последствия [5]. Предложенная М.Ф. Дещёкиной классификация родовой травмы и ее последствий получила признание как неонатологов, так и невропатологов. Результаты исследований функционального состояния надпочечников не только у новорожденных, но и грудных детей при различных патологических отклонениях: асфиксии, внутричерепной травме, гипербилирубинемии кровоизлиянии в надпочечники — отражены в другом научном труде «Функции надпочечников у плодов, новорожденных и грудных детей», написанном в соавторстве с В.А. Таболиным [6].

В круг научных интересов М.Ф. Дещёкиной также входили вопросы обменных нарушений у детей с внутричерепной родовой травмой [7], интенсивной терапии новорожденных в постреанимационном периоде [8].

При ее непосредственном участии на базе кафедры в ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова было организовано первое в стране отделение патологии новорожденных. Оно создавалось по инициативе ученика академика Г.Н. Сперанского — профессора Вячеслава Александровича Таболина, проводящего большую работу с новорождёнными детьми в родильных домах и отделениях патологии детей раннего возраста города Москвы (рис. 2).



Рис. 2. 1 ряд, слева направо: Щербатова Е.И., Таболин В.А., Дещёкина М.Ф., Ионова И.А.; 2 ряд: Али Вахуш (аспирант из Сирии), Шицкова В.В., Дёмин В.Ф., Ефимов М.С., Ботвиньев О.К., Вербицкий В.И.

Fig. 2. 1 row, from left to right: Shcherbatova E.I., Tabolin V.A., Deshchyokina M.F., Ionova I.A.; 2nd row: Ali Vakhush (graduate student from Syria), Shitskova V.V., Demin V.F., Efimov M.S., Botviniev O.K., Verbitsky V.I.

В то время нерешенными являлось большое количество вопросов по объему и срокам оказания медицинской помощи в родильных домах, маршрутизации новорожденных. Инновационные работы Вячеслава Александровича, посвященные выхаживанию детей с гемолитической болезнью новорожденных и другими видами желтух, легли в основу его диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. По результатам полученных данных была разработана и внедрена в практику методика заменного переливания крови новорожденным в роддомах и стационарах страны. В дальнейшем было доказано, что нарушение сроков и техники выполнения заменного переливания крови, несвоевременная и неадекватная транспортировка таких детей негативно влияли на исход проводимой терапии [9].

Под руководством Вячеслава Александровича Таболина Мария Фёдоровна стала активно изучать состояние детей с геморрагическим поражением центральной нервной системы, а полученные резуль-

таты стали основой для диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Трудно переоценить собранные и проанализированные Марией Фёдоровной научные данные о поражениях интракраниальных отделов центральной нервной системы.

В период открытия отделения патологии новорожденных в ДГКБ № 13 имени Н.Ф. Филатова в Москве не было специалистов педиатров-неонатологов. При непосредственном участии М.Ф. Дещёкиной в короткие сроки сформировалась команда врачей новой педиатрической специализации — неонатологии, у истоков которой стояла Мария Фёдоровна [10].

Нельзя не вспомнить учеников профессора М.Ф. Дещёкиной, ее соратников, врачей первого в Москве отделения патологии новорожденных: Клару Георгиевну Карасеву, Зарю Евгеньевну Вишневецкую, Любовь Алексеевну Романову.

Под руководством Марии Фёдоровны выросли квалифицированные преподаватели и врачи, по уровню своих знаний и умений отвечавшие мировым

требованиям к специалистам этого направления. Среди них Валентина Петровна Гераскина, Любовь Ипполитовна Лукина, Лидия Ивановна Ильенко, Майя Павловна Варванцева и другие.

В конце 60-х — начале 70-х годов в отделениях, где базировалось преподавание кафедры госпитальной педиатрии 2-го МОЛГМИ, произошли глубокие преобразования в обследовании больных. С приходом на кафедру профессора Ю.Е. Вельтищева стала бурно развиваться клиническая биохимия детского возраста, была создана научная лаборатория клинической биохимии детского возраста. Ю.Е. Вельтищев — ученик не только академика Г.Н. Сперанского, но и руководителя самой современной на тот период биохимической европейской школы — профессора Керпель-Фрониуса. В практическую медицину были внедрены многие высокотехнологические методы, разработанные на кафедре. Проводилась оценка параметров углеводного, липидного, белкового, минерального, кислотно-основного, гормонального обменов с помощью тонкослойной хроматографии и других методов.

Являясь прекрасным клиницистом, М.Ф. Дещёкина в своих клинических разборах и обходах постоянно учила каждого врача азам клинической практики: оценке тяжести клинических проявлений и степени нарушении функционирования органов и систем новорожденного с учетом новых для того времени параметров объективного контроля состояния — биохимических и функциональных критериев.

После защиты докторской диссертации Мария Фёдоровна Дещёкина в 1979 году возглавила вновь организованную кафедру госпитальной педиатрии вечернего отделения 2-го МОЛГМИ. Клинической базой кафедры с 1981 года стало отделение новорождённых роддома № 4. Несколько поколений врачей-акушеров и врачей-педиатров получило дополнительное клиническое образование на конференциях, разборах и обходах, которые регулярно проводились заведующим кафедрой профессором Марией Фёдоровной Дещёкиной и, в немалой степени, способствовали повышению врачебной квалификации и, конечно,

улучшению показателей, отражающих работу родильного дома.

В этот же период на кафедре госпитальной педиатрии был разработан и внедрен новый подход к подбору лечения новорожденных — по синдромная терапия, который принципиально отличался от традиционных схем. Авторами этих разработок были академики В.А. Таболин, Ю.Е. Вельтищев, профессор М.Ф. Дещёкина, доцент В.П. Лебедев и другие (рис. 3). Эти разработки предвосхитили многие аспекты клинической тактики и лечения в реаниматологии у детей различных возрастных групп [11].



Рис. 3. Таболин В.А., Кисляк Н.С., Дещёкина М.Ф.
Fig. 3. Tabolin V.A., Kislyak N.S., Deshchyokina M.F.

Заведующим кафедрой госпитальной педиатрии академиком В.А. Таболиным, профессором М.Ф. Дещёкиной и заведующим отделением патологии новорожденных ДГКБ № 13 имени Н.Ф. Филатова К.Г. Карасевой было разработано положение «О структуре и особенностях работы отделения новорожденных», утвержденное МЗ СССР и явившееся основанием для создания подобных отделений в других регионах страны.

Изучение проблемы неонатологии проводилось и проводится в настоящее время на базе уникального комплекса «роддом — больница для недоношенных детей — больница для третьего этапа выхаживания

недоношенных с неврологической патологией» и на базе роддома для женщин с пороками сердца (при ГКБ № 67) [12].

Мария Федоровна является автором патента «Способ профилактики дисбактериоза кишечника у новорожденных детей». Изобретение относится к неонатологии, целью которого является сокращение сроков формирования нормальной кишечной микрофлоры. Для этого новорожденному из группы повышенного риска развития дисбактериоза кишечника вводили орально, однократно через 30–120 мин после рождения штаммы бифидобактерий полученных от матери. Способ широко применялся у доношенных новорожденных, родившихся путем кесарева сечения. Было установлено, что нормализация кишечной флоры у этих детей наступала в сроки в 2 раза короче, чем при применении коммерческого штамма бифидобактерий. Отмечалось снижение частоты физиологической убыли массы и диспептических расстройств, развития молочницы и опрелостей.

В 1990 году вышла монография Марии Фёдоровны, где были отражены клинические вопросы нарушений функции кишечника и инфекционной диареи новорожденных, и выявлена корреляция дефицита бифидобактерий с дефицитом лактобацилл [13].

Мария Федоровна занималась вопросами особенностей адаптации новорожденных и детей грудного возраста, результатом которых стал сборник научных трудов, не потерявший свою актуальность и в наше время [14]. Марией Фёдоровной освещались вопросы нарушения углеводного обмена у матери и плода, колебания уровня глюкозы в период ранней адаптации, с выделением факторов риска развития гипогликемии [15]. По мнению М.Ф. Дещёкиной и соавт. (1987), половина получаемой глюкозы участвовала в построении жировых депо, а снижение обеспечения плода глюкозой приводило к уменьшению и жировых депо. Если на это состояние еще накладывались перинатальные или постнатальные осложнения, то отмечалась высокая частота развивается гипогликемия [16].

Учебно-методическая работа

Мария Фёдоровна проводила семинары по различным аспектам учебно-методической работы. Вместе с Вячеславом Александровичем она ввела в рамках преподавания госпитальной педиатрии новые циклы: патология новорожденных детей, нефрология, пульмонология, кардиология, клиническая биохимия. В курс госпитальной педиатрии был включен микроцикл «патологии недоношенных детей и детей с экстремально низкой массой тела». Понимая, какую важную роль играет качество медицинской помощи детям в амбулаторно-поликлиническом звене, сотрудники кафедры создали цикл «поликлиническая педиатрия», что является неотъемлемой составляющей в подготовке современного врача [17, 18].

С помощью М.Ф. Дещёкиной были созданы уникальные базы для обучения в различных районах города Москвы, выделены и подготовлены творческие инициативные преподаватели, созданы прекрасные методические пособия для студентов и преподавателей.

Именно на базе 4-го родильного дома на улице Новаторов г. Москвы при участии М.Ф. Дещёкиной была проведена первая в истории Российского медицинского образования Деловая игра (как интерактивная форма практического клинического занятия на тему «Первая помощь новорождённому с асфиксией»). Автор сценария и преподаватель — Лидия Ивановна Ильенко. Впоследствии эта форма обучения нашла широкое применение на кафедре и в других учебных заявлениях, демонстрируя свою высокую эффективность и в настоящее время [19]. Приобретение знаний, максимально приближенных к практическому здравоохранению, является одним из значимых составляющих в обучении современного врача, оказывая влияние на качество обучения [20–23].

На кафедре была введена новая форма обучения в виде написания научной работы на основе обработки данных состояния здоровья детей в динамике по данным поликлинического наблюдения. Студенты, защищая эту работу, овладевали оценкой обработки статистических показателей и их роли

в работе врача-педиатра. Мария Фёдоровна принимала непосредственное участие в выполнении и оценке этих исследовательских работ. В настоящее время написание научно-исследовательской работы является неотъемлемой частью учебного процесса в вузовском образовании [24–26].

В дальнейшем под руководством М.Ф. Дещёкиной была создана концепция педиатрического образования на вечернем отделении, где обучались студенты, прошедшие ранее курс по программам среднего медицинского профессионального образования и имеющих не только определенные теоретические, но и практические профессиональные навыки.

Педагогический и организационный талант Марии Фёдоровны позволил ей стать деканом педиатрического факультета. За это период — с 1974 по 1986 год — она внесла предложения по совершенствованию учебного плана подготовки врачей-педиатров, были разработаны программы преподавания студентам различных курсов. Учебно-методическая работа была возведена в ранг научно-методической, что повлекло за собой цикл работ, написанных в соавторстве с кафедрой педагогики. Именно в этот период на всех кафедрах педиатрического факультета среди студентов стала активно внедряться учебно-исследовательская работа, устраивались конкурсы на лучшую работу, а участие в межфакультетских конкурсах неизменно заканчивалось присуждением первых мест кафедрам педиатрического факультета [27].

За плодотворную преподавательскую и организационную работу Мария Фёдоровна была награждена почетными грамотами Министерства здравоохранения РСФСР и Министерства высшего образования, орденом «Знак Почета», знаком «Отличник здравоохранения».

Неслучайно говорят, что самые великие люди, как правило, являются самыми доступными и простыми в общении. Это в полной мере относится к Марии Фёдоровне. Человек она была необыкновенный: в ее присутствии всем было спокойно, тепло и очень комфортно, и это чувствовали и опытные коллеги, и молодые врачи, и ординаторы,

и аспиранты, и студенты. Даже объективная критика и строгие замечания в её устах оказывались добрыми наставлениями. Мария Фёдоровна часто говорила: «Критиковать надо не личность, а ошибку личности».

Врачом она была уникальным — всё объясняла родителям просто и доходчиво, во всех случаях давала надежду и, конечно, определяла путь к выздоровлению, где лекарственная терапия была далеко не единственным звеном.

Как декан Мария Фёдоровна проявила себя редким педагогом, психологом и организатором, уделяя большое внимание педагогическому мастерству преподавателей. Студенты уважали, очень любили и, конечно, немного боялись своего декана. Отличие педиатрического факультета состояло в том, что помимо обучения специальности важная роль была отведена воспитательной работе, наставничеству, гуманизму, любви к детям.

Мария Фёдоровна личным примером демонстрировала как нужно относиться к педиатрии.

Неонатологи, акушеры-гинекологи, неврологи и педиатры хорошо знают имя Марии Фёдоровны, так как именно ею впервые были описаны различные соматические проявления родовой травмы в виде синдромов. Заметим, что и сегодня врачи пользуются данной классификацией, что позволяет им более точно постановить диагноз [28, 29].

Инновационные направления

С именем Марии Фёдоровны Дещёкиной связаны многие новации, ставшие впоследствии традиционными для отечественной педиатрии: круглосуточные дежурства неонатологов, совместное пребывание матери и ребёнка, успешная аттестация на международную награду «Больница доброжелательного отношения к ребёнку», концепция «вертикальные роды» и длительное наблюдение за развитием детей, рожденных методом вертикальных родов, а также инициатива «Здоровый ребёнок — семье, здоровый ребёнок — Москве, здоровый ребёнок — России, здоровый ребёнок — всему миру!»

Ученики и последователи Марии Фёдоровны продолжают и развивают ее инновационные направления, которые сегодня составляют важную часть современной медицины. В настоящее время на кафедре и в родильном доме № 4 на улице Новаторов, дом № 3 города Москвы претворяются в жизнь научные идеи Марии Фёдоровны: разработка принципов наблюдения за детьми от матерей с различной акушерской патологией и неблагоприятным течением родов, включая недоношенных. Кафедра и коллектив родильного дома № 4 г. Москвы являются инициаторами интенсивного наблюдения этих детей и подготовки родителей по программе «развивающего ухода» [30, 31].

На основании проведенного анализа отмечен значимый вклад Марии Федоровны в развитие инновационных направлений в педиатрии, включающих в себя терапию, профилактику и прогнозирование, а так же и в систему вузовского медицинского образования, составляющую современную основу практикующего врача.

Библиографический список

1. Фисенко А.П., Кучма В.Р., Кучма Н.Ю., Нарышкина Е.В., Соколова С.Б. Стратегия и практика формирования здорового образа жизни детей в Российской Федерации // Российский педиатрический журнал. 2020. № 23 (2). С. 76–84.
2. Ильенко Л.И., Смирнова Л.М., Гайнова Л.В. Вертикальные роды как альтернативный способ родоразрешения (с позиции акушера и педиатра) // Журнал практического врача акушера-гинеколога. 2002. № 1. С. 7–18.
3. Kemp E., Kingswood C.J., Kibuka M., Thornton J.G. Position in the second stage of labour for women with epidural anaesthesia // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. № 1. CD008070. doi: 10.1002/14651858.CD008070.pub2.
4. Motamedi M. The effect of the selective maternal position in active stage of labor // Knowledge & Health. 2009. № 4 (1). P. 31–35.
5. Дещёкина М.Ф. Влияние перенесенного внутричерепного кровоизлияния на развитие детей и отдаленные последствия: Автореферат дис. ... кандидата мед. наук. М., 1955. 14 с.
6. Громова В.В., Жданова С.А., Вельтищев Ю.Е., Дещёкина М.Ф. Функции надпочечников у плодов, новорожденных и грудных детей / Под ред. проф. В.А. Таболина. М.: Медицина, 1975. 263 с.
7. Дещёкина М.Ф. Обменные нарушения у детей с внутричерепной родовой травмой // В кн.: Наследственная и приобретенная патология обмена веществ у детей. М., 1971. Вып. 1. С. 47–52.
8. Таболин В.А., Дещёкина М.Ф. Интенсивная терапия новорожденных в постренимационном периоде. М.: Медицина, 1973. 285 с.
9. Ильенко Л.И., Борисова Т.М., Лёвина Е.Е., Мухина Ю.Г., Котлукова Н.П., Молчанова Е.А. 100 лет профессору М.Ф. Дещёкиной. М.: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 2022. 32 с.
10. Коняшкин Н.С. Люди земли Шацкой: биографический справочник. Шацк: ООО «Шацкая типография», 2015. С. 57.
11. Вопросы адаптации новорожденных и детей грудного возраста: Сб. науч. тр. / Ed. by М.Ф. Дещёкиной, В.Ф. Демина. М.: МОЛГМИ, 1985. 165 с.
12. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / Под ред. Д.О. Иванова. СПб.: Информ-Навигатор, 2016.
13. Дещёкина М.Ф., Коршунов В.М., Демин В.Ф., Холодова И.Н., Чернова Н.Д. Изучение формирования микрофлоры кишечника у новорожденных детей при совместном и раздельном пребывании с матерью // Педиатрия. 1990. № 1. С. 13–18.
14. Неонатология. В 2-х томах. Т. 2 / Под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннигама, Ф.Г. Эяля. М.: БИНОМ Лаборатория знаний, 2015. 864 с.
15. 90 лет Педиатрическому факультету / Под ред. проф. Л.И. Ильенко. М.: «Маска». 2020. 180 с.
16. Дещёкина М.Ф., Дианкина М.С., Ильенко Л.И., Ленченко В.П. Деловая клиническая игра в медицинском институте // Педиатрия имени Сперанского. 1989. № 3. С. 69–72.
17. Поликлиническая педиатрия: учебник / Под ред. А.С. Калмыковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 624 с.
18. Госпитальная педиатрия: учебник / Под ред. С.В. Бельмера, Л.И. Ильенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1072 с.
19. Тукешева Б.Ш., Бегимбетова Р.С. Внедрение инноваций в учебный процесс клинических кафедр терапевтического профиля // Вестник КазНМУ. 2013. № 4 (2).
20. Журбенко В.А. Деловая игра как форма обучения студентов в медицинском вузе // Педагогика. 2015. № 2 (2). С. 38–40.
21. Журбенко В.А., Саакян Э.С., Тишков Д.С., Бондарева А.Э., Иррышкова О.В. Деловые игры как критерий оценки компетентности выпускников медицинского вуза // Успехи современного естествознания. 2014. № 12 (ч. 4). С. 493–502.
22. Морозов Д.А., Алексеева Е.И., Аверьянов А.П., Горемыкин И.В., Филиппов Ю.В., Городков С.Ю., Пименова Е.С., Чистякова Е.Г. Деловые игры в формировании профессиональных компетенций // Профессиональные компетенции врача-педиатра. 2016. № 1 (8). С. 40–42.
23. Кругликов В.Н. Деловые игры и другие методы активизации познавательной деятельности / В.Н. Кругликов, Е.В. Платонов, Ю.А. Шаранов. СПб., 2006. 190 с.
24. Большакова О.Н. Концептуальная модель системы подготовки студентов вуза к научно-исследовательской деятельности // Высшее образование сегодня. 2014. № 10. С. 82–87.
25. Величко О.И. Основные требования к научно-исследовательской работе студентов // Высшая школа. 2014. № 6. С. 19–23.
26. Мухина С.А., Соловьева А.А. Современные инновационные технологии обучения. М., 2008.

27. Российский государственный медицинский университет — 100 лет во имя жизни / Под общей ред. ректора РГМУ, академика РАМН В.Н. Ярыгина. М.: РГМУ, 2006. 344 с.

28. Моисеенко Д.А., Полонская О.В. Родовая травма новорожденного: проблема акушерства и неонатологии // Русский медицинский журнал. 2016. № 15. С. 998–1000.

29. Кочин О.В., Гончаров Г.В. Родовая травма головы и диагностические клинические аспекты // Новости медицины и фармации. 2009. № 2. С. 36–41.

30. Недоношенные дети: учебное пособие для вузов / Л.И. Ильенко, Е.С. Сахарова, А.Г. Конопляников [и др.]. 2-е изд. М.: Издательство Юрайт, 2022. 135 с.

31. Методы реабилитации и профилактические программы в раннем детском возрасте: учебное пособие / Л.И. Ильенко, Е.С. Сахарова, С.Н. Денисова [и др.]. М.: РНИМУ, 2021. 140 с.

References

1. Fisenko AP, Kuchma VR, Kuchma NYu, Naryshkina EV, Sokolova SB. Strategy and practice of the forming a healthy lifestyle for children in the Russian Federation. *Russian Pediatric Journal*. 2020;23(2):76–84. [In Russian].

2. Ilyenko LI, Smirnova LM, Gaynova LV. Vertical delivery as an alternative method of delivery (from the position of an obstetrician and a pediatrician). *Zhurnal prakticheskogo vracha akushera-ginekologa*. 2002;(1):7–18. [In Russian].

3. Kemp E, Kingswood CJ, Kibuka M, Thornton JG. Position in the second stage of labour for women with epidural anaesthesia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013;1:8070. doi: 10.1002/14651858.CD008070.pub2

4. Motamedi M. The effect of the selective maternal position in active stage of labor. *Knowledge & Health*. 2009;4(1):31–35.

5. Deshchekina MF. The impact of intracranial hemorrhage on the development of children and long-term consequences: Abstract dis. ... candidate of medical sciences. Moscow; 1955. 14 p. [In Russian].

6. Gromova VV, Zhdanova SA, Veltishchev YuE, Deshchekina MF. Functions of the adrenal glands in fetuses, newborns and infants. Ed. by Prof. VA Tabolin. Moscow: Medicine; 1975. 263 p. [In Russian].

7. Deshchekina MF. Metabolic disorders in children with intracranial birth trauma // In the book: Hereditary and acquired pathology of metabolism in children. Moscow; 1971. Vol. 1. P. 47–52. [In Russian].

8. Tabolin VA, Deshchekina MF. Intensive care of newborns in the post-resuscitation period. Moscow: Medicine; 1973. 285 p. [In Russian].

9. Ilyenko LI, Borisova TM, Levina E.E., Mukhina YuG, Kotlukova NP, Molchanova EA. 100 years of Professor M.F. Deshchekina. Moscow: RNIMU; 2022. 32 p. [In Russian].

10. Konyashkin NS. The People of Shatskaya Land: a biographical reference. Shatsk: Shatskaya Printing House LLC, 2015. С. 57. [In Russian].

11. Issues of adaptation of newborns and infants: Sat. sci. tr. / Ed. by MF Deshchekina, VF Demin. Moscow: MOLGMI; 1985. 165 p. [In Russian].

12. Clinical recommendations (protocols) on neonatology / Ed. by DO Ivanov. Saint-Petersburg: Inform-Navigator; 2016. [In Russian].

13. Deshchekina MF, Korshunov VM, Demin VF, Kholodova IN, Chernova ND. Study of the formation of intestinal microflora in newborn children with joint and separate stay with the mother. *Pediatrics*. 1990;1:13–18. [In Russian].

14. Neonatology. In 2 volumes. Vol. 2. Eds. TL Gomella, MD Kanningam, FG Eyal. Moscow: BINOM; 2015. 864 p.

15. 90 years of the Pediatric Faculty / Ed. by Prof. LI Ilyenko. Moscow: Maska; 2020. 180 p. [In Russian].

16. Deshchekina MF, Diankina MS, Ilyenko LI, Lenicheko VP. Business clinical game at the medical institute. *Pediatrics by Speransky*. 1989;3:69–72. [In Russian].

17. Polyclinic pediatrics: textbook. Ed. by AS Kalmykova. Moscow: Geotar-Media; 2007. 624 p. [In Russian].

18. Hospital pediatrics: textbook. Ed. by SV Belmer, LI Ilyenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 1072 p. [In Russian].

19. Tukhesheva BSh, Begimbetova RS. Introduction of innovations in the educational process of clinical departments of therapeutic profile. *Vestnik KazNMU*. 2013;4(2). [In Russian].

20. Zhurbenko VA. Business game as a form of teaching students at a medical university. *Pedagogy*. 2015;2(2):38–40. [In Russian].

21. Zhurbenko VA, Saakyan ES, Tishkov DS, Bondareva AE, Iryshkova OV. Business games as a criterion for assessing the competence of graduates of a medical university // Successes of modern natural science. 2014;12(Part 4):493–502. [In Russian].

22. Goremykin IV, Morozov DA, Filippov YuV, Deryugina LA, Gorodkov SYu, Kulikova TN. i dr. Znachenie i vozmozhnosti ispol'zovaniya delovykh igr v prepodavanii detskoj khorurgii. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2014; 10 (1): 141–144. [In Russian].

23. Kruglikov VN. Business games and other methods of activating cognitive activity. Ed. by VN Kruglikov, EV Platonov, YuA Sharanov. Saint-Petersburg; 2006. 190 p. [In Russian].

24. Bolshakova ON. A conceptual model of the university students' training system for research activities. *Higher education today*. 2014;10:82–87. [In Russian].

25. Velichko OI. The main requirements for the research work of students. *High school*. 2014;6:19–23. [In Russian].

26. Mukhina SA, Solovyeva AA. Modern innovative learning technologies. Moscow; 2008. [In Russian].

27. Russian State Medical University — 100 years in the name of life / Ed. by rector RSMU, acad. of RSA VN Yarygin. Moscow: RSMU; 2006. 344 p. [In Russian].

28. Moiseenko DA, Polonskaya OV. Birth trauma of a newborn: the problem of obstetrics and neonatology. *Russian medical journal*. 2016;15:998–1000. [In Russian].

29. Kochin OV, Goncharov GV. Birth trauma of the head and diagnostic clinical aspects. *News from medicine and pharmacy*. 2009;2:36–41. (In Russian).

30. Premature babies: a textbook for universities. Ed. by LI Ilyenko, ES Sakharova, AG Konoplyannikov, etc. 2nd ed. Moscow: Urait; 2022. 135 p. [In Russian].

31. Methods of rehabilitation and preventive programs in early childhood: a textbook. Ed. by LI Ilyenko, ES Sakharova, SN Denosova [etc.]. Moscow: RNRMU; 2021. 140 p. [In Russian].

Ответственный за переписку: Богданова Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д 1. E-mail: 2891photina@mail.ru

Шарапова О.В. SPIN-код 5786–6566; ORCID 0009–0007–7209–8579

Ильенко Л.И. SPIN-код 7606–2863; ORCID 0000–0001–8375–4569

Мухина Ю.Г. ORCID 0009–0004–4787–4298

Гуреев А.Н. ORCID 0009–0005–4515–6185

Зубарева Е.А. ORCID 0000–0002–0193–0563

Житова Т.А. SPIN-код 1428–9295; ORCID 0009–0007–9014–8728

Богданова С.В. SPIN-код 8121–5264; ORCID 0000–0003–4808–8788

Corresponding author: Bogdanova Svetlana Vladimirovna — MD, PhD, associate professor of the Department of hospital pediatrics No. 2 of the Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Ostrovityanova str., 1, Moscow, Russian Federation. E-mail: 2891photina@mail.ru

Sharapova O.V. ORCID 0009–0007–7209–8579

Ilyenko L.I. ORCID 0000–0001–8375–4569

Mukhina Y.G. ORCID 0009–0004–4787–4298

Gureev A.N. ORCID 0009–0005–4515–6185

Zubareva E.A. ORCID 0000–0002–0193–0563

Zhitova T.A. ORCID 0009–0007–9014–8728

Bogdanova S.V. ORCID 0000–0003–4808–8788