



РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

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

2024 Том 28 № 2

Тема номера: КАРДИОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-2

<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

Зместители главного редактора

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

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

АҚДИС 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, Шреверпорт, 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 Габибович, 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 Яков, профессор, Университет Хадасса, Иерусалим, Израиль

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

ПОЛЕВЩИКОВ 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

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

2024 Volume 28 No. 2

Theme of the issue: CARDIOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-2

<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

Deputy Editors - in - Chief

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

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

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, Head of Research Laboratory, Department of Urology, University of Leipzig, 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, Scopus, 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*

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

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

Подписано в печать 20.06.2024. Выход в свет 30.06.2024. Формат 60×84/8
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Tinos, Roboto».
Усл. печ. л. 14,80. Тираж 500 экз. Заказ № 606. 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, Scopus, 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*

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

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

Printing run 500 copies. Open price.

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

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

СОДЕРЖАНИЕ**ТЕМА НОМЕРА: КАРДИОЛОГИЯ****Hoang T.H., Maiskov V.V., Merai I.A., Kobalava Z.D.**

Prognostic value of Charlson comorbidity index in patients admitted with acute myocardial infarction (Прогностическая значимость индекса коморбидности Чарльсона у пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда)133

Колоцей Л.В., Сагун Я.Р.

Ассоциация уровня интегрин бета-3 с наличием и выраженностью атеросклероза коронарных артерий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца 142

Объедкова Н.Ю., Усачева Д.Н., Маль Г.С., Объедков Е.Г.

Гиполипидемическая терапия в XXI веке: что нового? 153

Nduwayo D., Nanyarimana L., Sibomana T.

Stroke risk factors in Bujumbura (Факторы риска инсульта в Бужумбуре)..... 172

Alshibaya M.M., Zatenko M.A., Mamalyga M.L., Danilov S.A., Slivneva I.V.

Respiratory dysfunction prediction in patients after the left ventricle geometric reconstruction (Прогнозирование респираторной дисфункции у пациентов после геометрической реконструкции левого желудочка) 178

Яманова Г.А., Кудрин Р.А., Антонова А.А.

Особенности функциональных возможностей нервной системы подростков с различным типом регуляции сердечного ритма 192

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ**Kostin A.A., Samsonov Y.V.**

Management structure and organization of oncological care (Структура управления и организации онкологической помощи)206

Samsonov Y.V., Kostin A.A.

Cartograms in oncology: analysis of the regional situation (Картограммы в онкологии: анализ региональной ситуации).....216

Переходов С.Н., Милюков В.Е., Бартош Н.О., Красноперова М.С.

Современная оценка эпидемиологии и осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки230

ЦИТОЛОГИЯ**Sudina A.K., Grinchevskaia L.R., Goldstein D.V., Fatkhudinov T.H., Salikhova D.I.**

Combination of neuromuscular block monitoring and hand grip strength assessment for patients undergoing emergency abdominal surgery (Комбинация мониторинга нервно-мышечного блока и оценки силы захвата рук у пациентов, перенесших экстренную абдоминальную операцию)246

ИММУНОЛОГИЯ

- Ажикова А.К., Самотруева М.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф.**
Роль нейропептидов Семакс и Селанк в модуляции клеточного звена иммунитета
в условиях ожоговой травмы кожи..... 256
- Иванов М.Ф., Балмасова И.П., Малова Е.С., Константинов Д.Ю.**
Иммунопатогенетические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом
как критерии ранней иммунодиагностики 265

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

- Фопова Е.А., Zhalsanova I.Zh., Skryabin N.A.**
Current aspects and approaches to molecular diagnostics of hereditary neuromuscular diseases
(Современные аспекты и подходы к молекулярной диагностике наследственных
нервно-мышечных заболеваний) 282

CONTENTS

THEME OF THE ISSUE: CARDIOLOGY

- Hoang T.H., Maiskov V.V., Merai I.A., Kobalava Z.D.**
Prognostic value of Charlson comorbidity index in patients admitted with acute myocardial infarction 133
- Kalatsei L.V., Sagun Y.R.**
Association of beta-3 integrin level with the presence and severity of coronary atherosclerosis
in patients with chronic ischemic heart disease 142
- Ob'edkova N.Yu., Usacheva D.N., Mal G.S., Ob'edkov E.G.**
Hypolipidemic therapy in the XXI century: what is new? 153
- Nduwayo D., Havyarimana L., Sibomana T.**
Stroke risk factors in Bujumbura 172
- Alshibaya M.M., Zatenko M.A., Mamalyga M.L., Danilov S.A., Slivneva I.V.**
Respiratory dysfunction prediction in patients after the left ventricle geometric reconstruction..... 178
- Yamanova G.A., Kudrin R.A., Antonova A.A.**
Features of the nervous system of adolescents with different type of regulation of the heart rate 192

HEALTH POLICY AND PUBLIC HEALTH

- Kostin A.A., Samsonov Y.V.**
Management structure and organization of oncological care..... 206
- Samsonov Y.V., Kostin A.A.**
Cartograms in oncology: analysis of the regional situation 216
- Perehodov S.N., Milyukov V.E., Bartosh N.O., Krasnoperova M.S.**
Modern assessment of epidemiology and complications of gastric and duodenal peptic ulcer disease 230

CYTOLOGY

- Sudina A.K., Grinchevskaya L.R., Goldstein D.V., Fatkhudinov T.H., Salikhova D.I.**
Traumatic brain injury: basic cellular mechanisms and new approaches to therapy..... 246

IMMUNOLOGY

- Azhikova A.K., Samotrueva M.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F.**
Role of Semax and Selank neuropeptides in modulating cell-mediated immunity
in the setting of skin burn injury 256
- Ivanov M.F., Balmasova I.P., Malova E.S., Konstantinov D.Yu.**
Immunopathogenic features of hemorrhagic fever with renal syndrome as criteria for early immunodiagnostics..... 265

MEDICAL GENETICS

- Fonova E.A., Zhalsanova I.Zh., Skryabin N.A.**
Current aspects and approaches to molecular diagnostics of hereditary neuromuscular diseases 282



ТЕМА НОМЕРА: КАРДИОЛОГИЯ THEME OF THE ISSUE: CARDIOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-133-141

EDN: ZQBMLC

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Prognostic value of Charlson comorbidity index in patients admitted with acute myocardial infarction


Truong Huy Hoang^{1,2}  , Victor V. Maiskov^{3,4} , Imad A. Merai^{3,4} , Zhanna D. Kobalava^{3,4} 

¹ Pham Ngoc Thach University of Medicine, Ho Chi Minh, Vietnam

² Tam Duc Heart Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam

³ RUDN University, Moscow, Russian Federation

⁴ Vinogradov Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

 truonghh@pnt.edu.vn

Abstract. Relevance. To investigate the prognostic value of the Charlson Comorbidity Index (CCI) and its components in assessing outcomes related to in-hospital and 18-month mortality and to determine additional prognostic value when incorporating them into the GRACE score among patients with acute myocardial infarction (MI). **Material and methods.** A prospective study enrolled 712 patients diagnosed with acute MI who underwent coronary angiography within 24 hours of hospitalization. **Results and Discussion.** Of the patients, 61 % were male, median age 65 (interquartile range [IQR] 56–74 years). In-hospital and 18-month mortality rates were 5.1 % (n = 36) and 12.1 % (n = 86), respectively. Median GRACE, CCI scores were 117 (IQR: 98–141), and 4 (IQR: 3–6) respectively. Common comorbidities within the CCI components included previous MI (21.8 %), diabetes mellitus (21.1 %), chronic pulmonary disease (16.2 %), dementia (9.2 %), peptic ulcer disease (9.1 %), renal failure (8.6 %). Factors associated with in-hospital and 18-month mortality included chronic lung disease (odds ratio [OR] = 4.21 and 2.04, respectively) and renal failure (OR = 3.51 and 1.99, respectively) after adjusting for GRACE score. Dementia (OR 2.10; 95 % confidence interval [CI] 1.11–3.97) was a significant risk factor for 18-month mortality. CCI was associated with in-hospital and 18-month mortality (GRACE-adjusted OR 1.29, 95 % CI: 1.07–1.57, p = 0.001 and 1.37, 95 % CI (1.20–1.57, p = 0.001, respectively). CCI demonstrated good predictive ability for in-hospital mortality (area under the ROC Curve [AUC]: 0.826) and modest performance for 18-month mortality (AUC: 0.797). Adding chronic lung disease, renal failure in the GRACE score

© Hoang T.H., Maiskov V.V., Merai I.A., Kobalava Z.D., 2024



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

significantly improved the predictive efficacy for in-hospital mortality, with an AUC of 0.932 (95 % CI: 0.905–0.959, $p = 0.001$). Including CCI in the GRACE score enhanced the prediction efficiency for 18-month mortality (AUC 0.819, 95 % CI: 0.768–0.871, $p = 0.001$). **Conclusion.** The CCI demonstrated moderate prognostic value in assessing in-hospital mortality among patients with acute MI and good predictive ability for long-term mortality. The CCI and its components (chronic lung disease, renal failure) added prognostic significance in addition to the GRACE score for predicting both short-term and long-term adverse outcomes.

Keywords: Charlson Comorbidity Index, comorbidity, mortality, myocardial infarction, GRACE score

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

Author contributions. T.H. Hoang, V.V. Maiskov—data collection, T.H. Hoang, V.V. Maiskov—statistical data processing, T.H. Hoang, V.V. Maiskov, I.A. Merai—literature review, analysis, and interpretation of the results; Z.D. Kobalava—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 RUDN University, Moscow, Russia.

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 08.01.2024. Accepted 07.02.2024.

For citation: Hoang TH, Maiskov VV, Merai IA, Kobalava ZD. Prognostic value of Charlson comorbidity index in patients admitted with acute myocardial infarction. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):133–141. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–133–141

Introduction

A significant proportion of patients with myocardial infarction (MI) have concurrent comorbid conditions, which has been recognized as an important prognostic factor for MI prognosis [1,2]. The Charlson comorbidity index (CCI), which assesses comorbidity burden by assigning scores to 22 specific conditions, has validated in patients with acute coronary syndromes (ACS) [3, 4]. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score is validated to predict risk of adverse outcomes among patients with ACS, yet its relationship with pre-existing comorbidities remains inadequately explored.

We sought to investigate the prognostic value CCI and its components in assessing outcomes related to in-hospital and 18-month mortality and determine additional prognostic value when incorporating them

into the GRACE score among patients with acute MI, who underwent an invasive management strategy.

Materials and methods

In a single-center prospective observational cohort investigation carried out at the Vinogradov Municipal Clinical Hospital (Moscow, Russia), we included 712 acute MI patients undergoing coronary angiography (CAG) within 24 hours after symptom onset from January 2017 to December 2018. The diagnosis of MI was based on the Third universal definition of MI [5]. Exclusion criteria were all individuals who were with type 3, 4 and type 5 MI as well as those who developed MI during hospitalization.

Patient data included clinical characteristics, cardiovascular risk factors, comorbidities, physical

examination findings, blood test results, and imaging data (including electrocardiography, echocardiography, and CAG). Cardiac Troponin I levels were measured using the Access 2 Immunoassay System (Beckman Coulter, USA), with 99th percentile upper reference limit being 0.02 ng/L. Inpatient and 18-month all-cause mortality rates were recorded. GRACE 2.0 [6] and CCI scores [3, 7] were calculated for all patients. All patients provided written informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee of the Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. 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.

Statistical analysis utilized IBM SPSS Statistics 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables adhering to a normal distribution were presented as means \pm SD, while skewed variables were expressed as median (Me) and interquartile range (IQR). Categorical variables were reported with frequencies and percentages. Logistic regression examined the association between CCI score and its components and

mortality. Odds ratios [OR] for continuously distributed variables represented a one-unit increase unless stated otherwise. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to assess the performance of CCI and its components when adding to GRACE score in predicting in-hospital and 18-month mortality, generating the area under the curve (AUC) and 95 % confidence interval (CI) [8]. Significance was used when $p < 0.05$ for all analysis.

Results and discussion

The median age was 65 (IQR: 56–74) years, 61 % were male, 47.8 % presented with ST elevation. Arterial hypertension was more prevalent (89 %), followed by history of coronary artery disease (CAD) — 46.1 %. Among CCI components, previous MI was the most frequent comorbidity (21.8 % of population) followed by diabetes mellitus (21.1 %), chronic lung disease (16.2 %), dementia (9.3 %), peptic ulcer disease (9.1 %) and renal failure (8.6 %). Median GRACE, CCI scores were 117 (IQR: 98–141), and 4 (IQR: 3–6) respectively. The clinical and laboratory results of the patients were shown in Table 1.

The baseline characteristics of the 712 myocardial infarction patients

Table 1

Variables	Population
n	712
Age, years, Me (IQR)	65 (56; 74)
Females, n (%)	278 (39)
ST-elevation, n (%)	340 (47.8)
Arterial hypertension, n (%)	634 (89)
Coronary artery disease, n (%)	328 (46.1)
Charlson comorbidity index components:	
Previous myocardial infarction, n (%)	155 (21.8)
Mild to moderate diabetes mellitus, n (%)	150 (21.1)
Chronic lung disease, n (%)	115 (16.2)
Dementia, n (%)	66 (9.3)
Peptic ulcer disease, n (%)	65 (9.1)
Renal failure, n (%)	61 (8.6)
Previous admission for heart failure, n (%)	57 (8.0)
Cerebrovascular disease, n (%)	51 (7.2)
Malignant tumors, n (%)	27 (3.8)
Peripheral artery disease, n (%)	26 (3.7)

End of the table 1

Variables	Population
Mild liver disease, n (%)	4 (0.6)
Acquired immunodeficiency syndrome, n (%)	1 (0.1)
Rheumatic disease, n (%)	0 (0)
Hemiplegia or paraplegia, n (%)	0 (0)
Charlson comorbidity index, points, Me (IQR)	4 (3; 6)
Anemia, n (%)	189 (26.5)
Clinical findings:	
Chest pain, n (%)	658 (92.4)
Dyspnea, n (%)	124 (17.4)
Killip class II–IV, n (%)	160 (22.5)
Systolic blood pressure, mmHg, Me (IQR)	140 (120; 159)
Diastolic blood pressure, mmHg, Me (IQR)	80 (76; 89)
Troponin I, ng/mL, Me (IQR)	0.39 (0.09; 2.85)
Hemoglobin, g/L, Me (IQR)	136 (123; 147)
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$, Me (IQR)	94 (80; 107)
Left ventricular ejection fraction, %, Me (IQR)	45 (40; 54)
No lesions/Coronary stenosis = 50 %, n (%)	73 (10.3)
Three-vessel coronary artery disease, n (%)	390 (54.8)
Percutaneous coronary intervention, n (%)	566 (79.5)
GRACE score, points, Me (IQR)	117 (98; 141)

Abbreviation: GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; IQR: interquartile range; Me: median

During hospitalization, 36 (5.1 %) patients died. The 18-month mortality rate was 12.1 % (n = 86). In logistic regression analysis, after adjusting GRACE score, chronic lung disease (OR 4.21 for in-hospital and 2.04 for long-term mortality, respectively) and renal failure (OR 3.51 for in-hospital and 1.99 for long-term mortality, respectively) remained as significant factors associating with adverse outcomes throughout all time frames. Dementia (OR 2.10;

95 % CI 1.11–3.97, p = 0.022) was a significant risk factor for mortality at 18 months. A one-unit increase in the CCI was associated with a 1.65-fold increase in OR of both in-hospital and 18-month mortality. When adjusting CCI with GRACE score, the association was attenuated but remained statistically significant with OR of 1.29 (95 % CI: 1.07–1.57, p = 0.001) for in-hospital and OR of 1.37 (95 % CI: 1.20–1.57, p = 0.001) for 18-month mortality (Table 2).

Table 2

Logistic regression analysis of the association between different components of the Charlson comorbidity index (CCI) and the risk of in-hospital and 18-month mortality in patients with acute myocardial infarction, adjusted for GRACE Score

Variables	In-hospital mortality	p-value	Long-term mortality	p-value
	OR (95 % CI)		OR (95 % CI)	
Peripheral artery disease	–	–	2.46 (0.91–6.61)	0.075
Cerebrovascular disease	1.13 (0.37–3.48)	0.825	1.96 (0.98–3.95)	0.058
Previous MI	1.27 (0.55–2.92)	0.574	1.66 (0.98–2.84)	0.061
Chronic lung disease	4.21 (1.66–10.66)	0.002	2.04 (1.09–3.79)	0.025
Peptic ulcer disease	1.90 (0.39–9.34)	0.430	1.05 (0.45–2.46)	0.905
Previous heart failure	1.51 (0.45–5.08)	0.509	1.41 (0.68–2.93)	0.357
Dementia	1.92 (0.82–4.51)	0.132	2.10 (1.11–3.97)	0.022
Diabetes	1.36 (0.82–2.25)	0.235	1.19 (0.84–1.69)	0.328
Malignancy	1.43 (0.92–2.22)	0.116	1.39 (0.99–1.95)	0.055
Renal failure	3.51 (1.42–8.69)	0.006	1.99 (1.01–3.93)	0.046
CCI, points	1.29 (1.07–1.57)	< 0.001	1.37 (1.20–1.57)	< 0.001

Abbreviation: CCI: Charlson comorbidity index; CI: confidence interval; OR: odds ratio

ROC curve analysis revealed that CCI alone predicted in-hospital mortality well (AUC 0.826, 95 % CI 0.759–0.894, $p = 0.001$) and modestly predicted 18-month mortality (AUC 0.797, 95 % CI 0.746–0.849, $p = 0.001$) (Table 3). The GRACE score demonstrated excellent predictive capability for predicting in-hospital death and modest capability for 18-month outcome.

Inclusion of chronic lung disease, renal failure in the GRACE score improved in-hospital mortality prediction ability with AUC of 0.921, whereas inclusion of CCI in the GRACE score improved 18-month mortality prediction ability with AUC of 0.819.

Table 3

Performance of prognostic risk scores for myocardial infarction

Parameters	All-cause mortality			
	In-hospital		18-months	
	AUC	95 % CI	AUC	95 % CI
CCI	0.826	0.759–0.894	0.797	0.746–0.849
GRACE	0.912	0.877–0.947	0.794	0.740–0.848
GRACEc	0.932 *	0.905–0.959	0.805 **	0.751–0.859
GRACE + CCI	0.921	0.886–0.956	0.819	0.768–0.871

Note: * GRACEc included GRACE score, chronic lung disease, renal failure, was used for in-hospital mortality prediction.

** GRACEc included GRACE score, chronic lung disease, renal failure, and dementia.

Abbreviation: AUC: area under the ROC curve; CCI: Charlson comorbidity index; CI: confidence interval; GRACE: The Global Registry of Acute Coronary Events score.

Our study revealed that the most common comorbid conditions were prior MI and diabetes mellitus, whereas chronic lung disease and dementia were the most frequent non-cardiovascular conditions. Patients with acute MI often have multiple coexisting conditions, including common cardiovascular risk factors like diabetes mellitus and arterial hypertension, as well as manifestations of CAD such as prior MI or heart failure. For instance, in one study, diabetes mellitus, arterial hypertension, and heart failure were the most prevalent comorbidities among ACS patients, with 68 % of participants having at least three comorbidities [9].

Prevalence chronic lung disease and renal failure in our study, at 16.2 % and 8.6 % respectively, were consistent with prior research findings [4,10–14]. Moreover, chronic lung disease and renal failure also posed an increased risk of death during hospitalization and follow-up after acute MI, that consistent with previous studies [11–14]. Recognizing the prognostic significance of these non-cardiovascular comorbidities is essential for enhancing risk assessment and improving patient outcomes in the context of acute MI.

The prognostic value of comorbidity have been demonstrated in the previous studies [4,15–18]. For instance, In a prospective multicenter observational study involving 29,620 acute MI patients, 46.8 % had comorbidities [4], after adjusting for age and gender, strong predictors of in-hospital mortality were heart failure (adjusted OR 1.88; 95 % CI 1.57–2.25), metastatic tumors (OR 2.25; 95 % CI 1.60–3.19), renal diseases (OR 1.84; 95 % CI 1.60–2.11), and diabetes mellitus (OR 1.35; 95 % CI 1.19–1.54). Further adjustment revealed that the CCI was an independent predictor of in-hospital mortality: CCI=1 had an OR of 1.36 (95 % CI 1.16–1.60; $p = 0.001$), CCI=2 was 1.65 (95 % CI 1.38–1.97; $p = 0.001$), and CCI ≥ 3 showed an OR of 2.20 (95 % CI 1.86–2.57; $p = 0.001$). When combining all comorbidities in the CCI, age, and sex in ROC curve analysis, the AUC was 0.761 (95 % CI 0.748–0.773) for in-hospital mortality prediction. In a separate investigation involving 1,035 acute MI cases, Núñez et al. included 1,035 consecutive patients diagnosed with acute MI, demonstrating that a higher

CCI score independently predicted mortality or acute MI within 30 days and one year [18].

While the CCI demonstrates satisfactory predictive capabilities for mortality [4, 19], data on its potential additional prognostic value in comparison to the GRACE score remains limited [20, 21]. The GRACE score is routinely utilized to forecast in-hospital and 6-month mortality among ACS patients but does not incorporate comorbidity information. In a study by Erickson et al. [21] involving 1,202 ACS patients, have suggested that the performance of GRACE score improves when co-morbidity scores such as CCI are added to the risk scores. The GRACE score exhibited the highest AUC for predicting inpatient mortality (0.73, compared to 0.68 for CCI). When CCI was combined with the GRACE score, the AUC reached 0.81 for predicting death during the 6-month follow-up period, that consistent with our results. In contrast, in the MADDEC study (Mass Data in Detection and Prevention of Serious Adverse Events in Cardiovascular Disease), included 1576 consecutive patients undergoing invasive evaluation and treated for ACS were found that the CCI was not superior to the GRACE score at the 2-year follow-up and made no additional contribution [20]. However, the age disparity between the participants in that study and ours, coupled with the exclusion of patients not receiving invasive treatment in our study due to their poor overall prognosis, likely attributed to a high comorbidity burden, may explain this difference. Comorbidity indices assume greater importance for these patients, given that comorbidity burden tends to increase with age, rendering elderly patients more susceptible and fragile.

Our study has limitations. Firstly, being an observational study, it is subject to inherent constraints such as nonrandomization and the presence of unmeasured confounding factors, which cannot be entirely eliminated. Nevertheless, well-designed observational studies can yield valid results without systematically inflating outcomes compared to randomized controlled trials. Secondly, the CCI employed in our study is over 30 years old, and the clinical definitions of specific conditions, such as renal failure, have undergone significant evolution since its inception. This evolution may render

it impractical to accurately assess the impact of these conditions on comorbidity burden and prognosis using the traditional CCI format.

Conclusion

The CCI exhibited moderate prognostic efficacy in evaluating in-hospital mortality outcomes in patients with acute MI and demonstrated good predictive performance for long-term mortality. Furthermore, the inclusion of the CCI and its specific components, namely chronic lung disease and renal failure, contributed additional prognostic significance beyond the GRACE score, enhancing the ability to predict both short-term and long-term adverse outcomes.

References/Библиографический список

- McManus DD, Nguyen HL, Saczynski JS, Tisminetzky M, Bourell P, Goldberg RJ. Multiple cardiovascular comorbidities and acute myocardial infarction: Temporal trends (1990–2007) and impact on death rates at 30 days and 1 year. *Clin Epidemiol.* 2012;4(1):115–123. doi:10.2147/CLEP.S30883
- Rashid M, Kwok CS, Gale CP, Doherty P, Olier I, Sperrin M, Kontopantelis E, Peat G, Mamas MA. Impact of co-morbid burden on mortality in patients with coronary heart disease, heart failure, and cerebrovascular accident: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2017;3(1):20–36. doi:10.1093/ehjqcco/qcw025
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;5(40):373–383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O, Puhani MA, Erne P, AMIS Plus Investigators. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002–2012. *Heart.* 2014;100(4):288–294. doi:10.1136/heartjnl-2013-304588
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction; Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Niemenen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126(16):2020–2035. doi:10.1161/CIR.0b013e31826e1058
- Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified

for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4:e004425. doi:10.1136/bmjopen-2013-004425

7. MDCalc. Charlson Comorbidity Index (CCI). <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci#creator-insights>. [Accessed 2023 December 15].

8. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837–845.

9. Taneva E, Bogdanova V, Shtereva N. Acute coronary syndrome, comorbidity, and mortality in geriatric patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1019:106–110. doi: 10.1196/annals.1297.019

10. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD; Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: A report from the national cardiovascular data acute coronary. *Circulation*. 2010;121(3):357–365. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865352

11. Hadi HA, Zubaid M, Al Mahmeed W, El-Menyar AA, Ridha M, Alsheikh-Ali AA, Singh R, Assad N, Al Habib K, Al Suwaidi J. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 8167 middle eastern patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2010;33(4):228–235. doi:10.1002/clc.20751

12. Andell P, Koul S, Martinsson A, Sundström J, Jernberg T, Smith JG, James S, Lindahl B, Erlinge D. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart*. 2014;1(1):e000002. doi:10.1136/openhrt-2013-000002

13. Stefan MS, Bannuru RR, Lessard D, Gore JM, Lindenauer PK, Goldberg RJ. The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: A 10-year retrospective observational study. *Chest*. 2012;141(6):1441–1448. doi:10.1378/chest.11-2032

14. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, Pearce N, Hemingway H, Wedzicha J, Timmis A, Quint JK. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive

pulmonary disease. *Heart*. 2015;101(14):1103–1110. doi:10.1136/heartjnl-2014-307251

15. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Bøtker HE, Sørensen HT. 25 Year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: A Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;344: e356. doi:10.1136/bmj.e356

16. Schelde AB, Schmidt M, Madsen M, Nielsen SS, Frøkiær J, Christiansen CF. Impact of the charlson comorbidity index score on risk prediction by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging following myocardial infarction. *Clin Epidemiol*. 2019;11:901–910. doi:10.2147/CLEP.S211555

17. Jeger R, Jaguszewski M, Nallamothu BN, Lüscher TF, Urban P, Pedrazzini GB, Erne P, Radovanovic D; AMIS Plus Investigators. Acute multivessel revascularization improves 1-year outcome in ST-elevation myocardial infarction: A nationwide study cohort from the AMIS Plus registry. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):76–81. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.083

18. Núñez JE, Núñez E, Fácila L, Bertomeu V, Llàcer A, Bodí V, Sanchis J, Sanjuán R, Blasco ML, Consuegra L, Martínez A, Chorro FJ. Papel del índice de Charlson en el pronóstico a 30 días y 1 año tras un infarto agudo de miocardio [Prognostic value of Charlson comorbidity index at 30 days and 1 year after acute myocardial infarction]. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(9):842–849. doi:10.1016/S1885-5857(06)60649-X

19. Balun A, Akgümüş A. Charlson comorbidity index and 1-year poor outcomes in elderly patients undergoing successful percutaneous coronary intervention: A retrospective study. *Med (United States)*. 2023;102(19): e33792. doi:10.1097/MD.00000000000033792

20. Hautamäki M, Lyytikäinen LP, Mahdiani S, Eskola M, Lehtimäki T, Nikus K, Anttila K, Oksala N, Hernesniemi J. The association between charlson comorbidity index and mortality in acute coronary syndrome — the MADDEC study coronary syndrome — the MADDEC study. *Scand Cardiovasc J*. 2020;54(3):146–152. doi:10.1080/14017431.2019.1693615

21. Erickson SR, Cole E, Kline-Rogers E, Eagle KA. The addition of the Charlson comorbidity index to the GRACE risk prediction index improves prediction of outcomes in acute coronary syndrome. *Popul Health Manag*. 2014;17(1):54–59. doi:10.1089/pop.2012.0117

Прогностическая значимость индекса коморбидности Чарльсона у пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда


Ч.Х. Хоанг^{1,2}  , В.В. Майсков^{3,4} , И.А. Мерай^{3,4} , Ж.Д. Кобалава^{3,4} 

¹ Медицинский университет Фам Нгок Тач, г. Хошимин, Вьетнам

² Кардиологическая больница Там Дык, г.Хошимин, Вьетнам

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, г. Москва, Российская Федерация

 truonghh@pnt.edu.vn

Аннотация. *Актуальность.* Изучить прогностическую значимость индекса коморбидности Чарльсона (ИКЧ) и его компонентов в оценке исходов внутрибольничной и 18-месячной смертности и определить дополнительную прогностическую ценность при включении их в шкале GRACE у больных острым инфарктом миокарда (ИМ). *Ma-*

териал и методы. В проспективном исследовании включали 712 пациентов с диагнозом острым ИМ, подвергшихся коронарографии в течение 24 часов после госпитализации. *Результаты и обсуждение.* Среди пациентов 61 % были мужчины, медиана возраста составила 65 лет (интерквартильный размах [ИКР] 56–74 года). Частота внутрибольничной и 18-месячной смертности составила 5,1 % ($n=36$) и 12,1 % ($n=86$), соответственно. Медианы баллов по шкалам GRACE и ИКЧ составили 117 (ИКР: 98–141 балл) и 4 (ИКР: 3–6 баллов) соответственно. Среди ИКЧ компонентов, распространенными сопутствующими заболеваниями были предыдущий ИМ (21,8 %), сахарный диабет (21,1 %), хроническое заболевание легких (16,2 %), деменция (9,2 %), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (9,1 %), почечная недостаточность (8,6 %). Факторы ассоциированы с внутрибольничной и 18-месячной смертностью были хроническое заболевание легких (отношение шансов [ОШ] = 4,21 и 2,04, соответственно) и почечная недостаточность (ОШ = 3,51 и 1,99, соответственно) после коррекции шкалы GRACE. Деменция (ОШ 2,10; 95 % доверительный интервал [ДИ] 1,11–3,97) была значимым фактором риска для летальности в течение 18 месяцев. ССИ ассоциировался с внутрибольничной и 18-месячной летальностью (GRACE скорректированный ОШ 1,29, 95 % ДИ: 1,07–1,57, $p=0,001$ и 1,37, 95 % ДИ: 1,20–1,57, $p=0,001$, соответственно). ССИ продемонстрировал хорошую предсказательную способность для внутрибольничной смертности (площадь под ROC-кривой [AUC]: 0,826) и умеренную эффективность для смертности через 18 месяцев (AUC: 0,797). Добавление хронического заболевания легких и почечной недостаточности в шкалу GRACE значительно улучшило эффективность предсказания внутрибольничной летальности, с AUC 0,932 (95 % ДИ: 0,905–0,959, $p=0,001$). Для предсказания летальности через 18 месяцев включение ССИ в шкалу GRACE повысило эффективность предсказания (AUC 0,819, 95 % ДИ: 0,768–0,871, $p=0,001$). *Выводы.* ИКЧ имел умеренное прогностическое значение в оценке исходов внутрибольничной смертности у больных с острым ИМ и хорошее для прогнозирования долгосрочной смертности. ИКЧ и его компонентов (хронические заболевания легких, почечная недостаточность) добавили прогностическую значимость в дополнение к шкале GRACE в прогнозировании внутрибольничных и долгосрочных неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: индекс коморбидности Чарльсона, сопутствующие заболевания, смертность, инфаркт миокарда, шкала GRACE

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Ч.Х. Хоанг, В.В. Майсков — сбор материала; Ч.Х. Хоанг, В.В. Майсков — статистическая обработка данных; Ч.Х. Хоанг, В.В. Майсков, И.А. Мерай — литературный обзор, анализ и интерпретация результатов; Ж.Д. Кобалава — 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 имени Патриса Лумумбы, г. Москва, Российская Федерация.

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 08.01.2024. Принята 07.02.2024.

Для цитирования: Hoang T.H., Maikov V.V., Merai I.A., Kobalava Z.D. Prognostic value of Charlson comorbidity index in patients admitted with acute myocardial infarction // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 133–141. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-2-133-141

Corresponding author: Truong Huy Hoang — MD, PhD, Lecturer of the Department of Internal Medicine, Pham Ngoc Thach University of Medicine, 72410, Duong Quang Trung Street, Building 02, Ho Chi Minh City, Vietnam. Cardiologist at the Department of Cardiology 5, Tam Duc Heart Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam. E-mail: truonghh@pnt.edu.vn

Hoang T.H. ORCID 0000-0002-2013-2647

Maikov V.V. ORCID 0009-0002-2135-2606

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

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

Ответственный за переписку: Чьонг Хюй Хоанг — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры внутренних болезней Медицинского университета Фам Нгок Тач, кардиолог отделения кардиологии 5 кардиологической больницы Там Дык, Хошимин, Вьетнам, 72410, г. Хошимин, улица Дуонг Куанг Трунг, дом 2. E-mail: truonghh@pnt.edu.vn

Хоанг Ч.Х. SPIN 5684-0275; ORCID 0000-0002-2013-2647

Майсков В.В. SPIN 7370-7545; ORCID 0009-0002-2135-2606

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

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



DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-142-152


EDN: YWJKQG

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Ассоциация уровня интегрин бета-3 с наличием и выраженностью атеросклероза коронарных артерий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Л.В. Колоцей  , Я.Р. Сагун

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

 lkolotsey@mail.ru

Аннотация. *Актуальность.* Интегрин бета-3 является критической молекулой в нескольких процессах, участвующих в прогрессировании атеросклероза и стенозирования коронарных артерий (КА). *Цель* — выявить взаимосвязь уровня интегрин бета-3 сыворотки крови с наличием и выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). *Материалы и методы.* В исследование включено 100 пациентов с хронической ИБС, направленных для проведения диагностической коронароангиографии (КАГ) с целью верификации диагноза стабильной стенокардии напряжения (ССН). Пациентам выполнялись инструментальные и лабораторные методы исследования, включавшие определение уровней липидных фракций сыворотки крови энзиматическим колориметрическим методом, а также уровня интегрин бета-3 сыворотки крови методом иммуноферментного анализа. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 12.0. *Результаты и обсуждение.* По данным КАГ 32 пациента не имели гемодинамически значимого поражения КА (стенозирование < 50 %) (группа 0), 32 пациента имели однососудистое поражение КА (стенозирование > 50 %) (группа 1) и 36 пациентов — многососудистое поражение КА (группа 2). Пациенты с многососудистым поражением КА характеризовались более высоким функциональным классом ССН и степенью артериальной гипертензии, чаще переносили инфаркт миокарда и имели в анамнезе сахарный диабет 2 типа по сравнению с пациентами без поражения КА ($p < 0,05$). Пациенты группы 0 характеризовались сниженными значениями интегрин бета-3 по сравнению с пациентами группы 1 ($p = 0,006$) и группы 2 ($p = 0,002$). Уровень интегрин бета-3 ≥ 92 пг/мл может быть использован в оценке прогнозирования развития стенозирующего коронарного атеросклероза (ОР = 2,84; 95 % ДИ 1,54–5,22, $p = 0,008$). *Выводы.* Полученные результаты свидетельствуют о важной прогностической роли интегрин бета-3 в патогенезе обструктивного атеросклеротического поражения КА.

Ключевые слова: интегрин бета-3, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, коронарные артерии, коронароангиография

© Колоцей Л.В., Сагун Я.Р., 2024



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

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Л.В. Колоцей — концепция и дизайн исследования, Я.Р. Сагун — сбор и обработка материала, Л.В. Колоцей — статистическая обработка, Л.В. Колоцей, Я.Р. Сагун — написание текста, Л.В. Колоцей — 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. Протокол был одобрен этическим комитетом учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» № 1 от 27.01.2021

Благодарности — неприменимо.


Информированное согласие на публикацию. Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Поступила 30.01.2024. Принята 07.03.2024.

Для цитирования: Колоцей Л.В., Сагун Я.Р. Ассоциация уровня интегрин бета-3 с наличием и выраженностью атеросклероза коронарных артерий у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 142–152. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–142–152

Association of beta-3 integrin level with the presence and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic ischemic heart disease

Liudmila V. Kalatsei  , Yana R. Sagun

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
 lkolotsey@mail.ru

Abstract. Relevance. Integrin beta-3 is a critical molecule in several processes involved in the progression of atherosclerosis and coronary artery (CA) stenosis. *Aim of the study* is to identify the relationship between the serum level of integrin beta-3 and the presence and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic coronary artery disease. *Materials and methods.* We examined 100 patients with chronic coronary artery disease who were referred for diagnostic coronary angiography (CAG) to verify the diagnosis of stable angina. All patients underwent instrumental and laboratory research methods, including determination of the levels of lipid fractions of blood serum using an enzymatic colorimetric method, as well as the level of beta-3 integrin in blood serum using an enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis was performed using the STATISTICA 12.0 package. *Results and Discussion.* According to the results of CAG, 32 patients did not have hemodynamically significant coronary lesions (coronary stenosis < 50 %) (group 0), 32 patients had single-vessel coronary lesions (stenosis > 50 %) (group 1) and 36 patients had multi-vessel coronary lesions (group 2). Patients with multi-vessel coronary artery disease were characterized by

higher functional class of stable angina and degree of arterial hypertension, more often suffered a myocardial infarction and had a history of type 2 diabetes mellitus compared to patients without coronary lesions ($p < 0.05$). Patients in the group 0 had a lower level of integrin beta-3 compared to patients of group 1 ($p = 0.006$) and group 2 ($p = 0.002$). Integrin beta-3 level ≥ 92 pg/ml can be used to predict the development of stenotic coronary atherosclerosis (RR = 2.84; 95 % CI 1.54–5.22, $p = 0.008$). **Conclusion.** The results obtained indicate the important role of integrin beta-3 in the pathogenesis of obstructive atherosclerotic lesions of the coronary arteries.

Key words: integrin beta-3; atherosclerosis; coronary artery disease; coronary arteries; coronary angiography

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

Author contributions. L.V. Kalatsei — concept and design of the study, Y.R. Sagun — collection and processing of material, L.V. Kalatsei — statistical processing, L.V. Kalatsei, Y.R. Sagun — writing of the text, L.V. Kalatsei — 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 that there is no conflict of interest.

Ethics approval. The protocol was approved by the ethical committee of the educational institution «Grodno State Medical University» № 1 dated January 27, 2021.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. All study participants signed informed consent to participate in the study 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), the processing of personal data and consent to publication. Received 30.01.2024. Accepted 07.03.2024.

For citation: Kalatsei LV, Sagun YR. Association of beta-3 integrin level with the presence and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic ischemic heart disease. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):142–152. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–142–152

Введение

В основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний лежит атеросклероз коронарных артерий (КА), который может протекать как полностью бессимптомно, так и манифестировать в виде хронической ишемической болезни сердца (ИБС) с симптомами стабильной стенокардии напряжения, а также впервые проявляться в виде острого коронарного синдрома или внезапной сердечной смерти [1–3]. Стратификация риска у пациентов с хронической ИБС важна для принятия решений о дальнейшей тактике ведения (консервативной или инвазивной). Решение о реваскуляризации миокарда должно приниматься с учетом снижения риска сердечно-сосудистых событий, а не просто облегчения тяжести стеноза или ишемии [3].

Современные тенденции в стратификации риска пациентов с ИБС варьируют между использованием простых параметров и относительно сложных индексов, традиционных и новых факторов риска, общедоступных и персонализированных шкал.

Классические факторы риска коронарного атеросклероза хорошо известны: так, исследование INTERHEART, включившее население 52 стран, выявило девять факторов риска, ответственных за более чем 90 % риска инфаркта миокарда (ИМ): курение, дислипидемия, гипертензия, диабет, ожирение, диета, физическая активность, потребление алкоголя, психосоциальные факторы [4].

Взаимодействие между различными факторами, такими как дислипидемия, курение, ожирение и воспаление, играет решающую роль в формировании

атеросклеротических бляшек, стенозировании КА и развитии симптомов ишемии миокарда.

Кроме того, появление и прогрессирование атеросклеротического поражения КА зависит от свойств артериальной стенки, таких как размер бляшки, скорость коронарного кровотока и восприимчивость эндотелия к факторам свертывания крови [5]. В настоящее время в процессе адгезии тромбоцитов на поверхности эндотелия КА большую роль отводят семейству интегринов, в частности, одному из его представителей — интегрину бета-3 [6].

Интегрины представляют собой трансмембранные рецепторы, которые способствуют адгезии между клетками и межклеточным матриксом. Они образуются посредством нековалентной ассоциации двух трансмембранных гликопротеинов I типа: α - и β -субъединицы [7]. При связывании лиганда интегрин активизирует пути передачи сигнала, которые опосредуют такие процессы, такие как регуляция клеточного цикла, организация внутриклеточного цитоскелета и перемещение новых рецепторов к клеточной мембране. Присутствие интегринов позволяет быстро и гибко реагировать на события на поверхности клетки (например, отправляет сигнал тромбоцитам инициировать взаимодействие с факторами свертывания крови) [8].

В сердце белки семейства интегринов являются фундаментальными компонентами взаимодействия между межклеточным матриксом и кардиомиоцитами, а также фибробластами. Они выполняют несколько функций, включая регуляцию клеточного фенотипа в развивающемся и постнатальном миокарде, адгезию и миграцию клеток, а также изменение внутриклеточного кислотно-основного равновесия и уровня кальция в цитоплазме [7–9].

Интегрин бета-3 является одним из основных рецепторов гетеродимеров интегрин на поверхности кардиомиоцитов. В 1994 г. в исследовании E. T. Choi и соавт. было впервые продемонстрировано, что миграция гладкомышечных клеток, индуцированная тромбоцитарным фактором роста, опосредуется воздействием интегрин-бета 3. Когда исследователи вводили пептид-антагонист локально в сонную артерию кролика после баллон-

ной ангиопластики, наблюдалось статистически значимое снижение образования неоинтимальных поражений по сравнению с артериями, в которые вводили неактивный пептид или физиологический раствор [10]. В 1995 г. M. Hoshiga и соавт. изучали экспрессию интегрин бета-3 в нормальных и атеросклеротических артериях [11]. Исследователи наблюдали высокую экспрессию интегрин бета-3 в эндотелии вдоль просвета как в виде диффузного утолщения интимы, так и в атеросклеротических бляшках [9, 11].

Полученные данные свидетельствуют о том, что интегрин бета-3 является критической молекулой в нескольких процессах, участвующих в прогрессировании атеросклероза и стенозирования КА. Однако в клинических исследованиях к настоящему моменту взаимосвязь уровня интегрин с выраженностью атеросклеротического поражения КА изучена недостаточно, чем и обусловлена актуальность настоящего исследования.

Цель исследования — выявить взаимосвязь уровня интегрин бета-3 сыворотки крови с наличием и выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с хронической ИБС.

Материалы и методы

В исследование включено 100 пациентов с хронической ИБС и стабильной стенокардией напряжения функционального класса (ССН ФК) I–III, направленных для проведения диагностической коронароангиографии (КАГ) с целью верификации диагноза стабильной стенокардии напряжения.

Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Критериями исключения из исследования были: перенесенное менее 12 месяцев назад острое осложнение коронарного атеросклероза (ИМ или прогрессирующая стенокардия); хроническая сердечная

недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (< 40 %); активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или иной этиологии; онкологические заболевания; беременность или период кормления; отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам была выполнена КАГ по методике Judkins (1967 г.) в условиях рентгеноперационной на ангиографических установках «Philips Azurion 7» и «GE Innova 3100 IQ». Для количественной оценки стенозов применялась компьютерная программа установки «GE Innova 3100 IQ».

Пациенты до госпитализации и во время пребывания в стационаре получали необходимые лекарственные средства в соответствии с их диагнозом и клиническим состоянием. Все пациенты до включения в исследование получали терапию статинами (аторвастатин (44 %) либо розувастатин (56 %)) в дозировках 10 или 20 мг на протяжении не менее 3 месяцев.

Пациентам, включенным в исследование, выполнялись инструментальные и лабораторные методы исследования, в том числе определение уровней липидных фракций сыворотки крови энзиматическим колориметрическим методом, а также уровня интегрин бета-3 сыворотки крови методом иммуноферментного анализа.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 12.0. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна–

Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи критерия χ^2 -Пирсона. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05. Для изучения связи интервальных переменных применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ между дихотомическими и интервальными величинами проводили с помощью точно-бисериального коэффициента корреляции. Для сопоставления диагностической ценности показателей, продемонстрировавших статистически значимые различия между группами, применяли ROC-анализ с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности и специфичности исследуемых признаков.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (ICH-GCP) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

По результатам КАГ 32 пациента не имели гемодинамически значимого поражения КА (стенозирование КА < 50 %) (группа 0), 32 пациента имели однососудистое поражение КА (стенозирование > 50 %) (группа 1) и 36 пациентов — многососудистое поражение коронарного русла (группа 2).

Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Clinical characteristics of the patients

Table 1

Параметры / Parameters	Критерии/ Criteria	Группа 0 / Group 0 (n = 32)	Группа 1 / Group 1 (n = 32)	Группа 2 / Group 2 (n = 36)
Мужчины, n (%) / Male sex, n (%)	-	14 (43,7 %)	21 (65,6 %)	25 (69,4 %)*
Возраст, лет (M±SD) / Age, years (M±SD)	-	57,4±6,3	59,1±7,7	60,8±6,5
ИМТ, кг/м2 (M±SD) / BMI, kg/m2 (M±SD)	-	28,9±4,7	31,1±3,9	29,2±4,8
Ожирение 1 степени, n (%) / Stage 1 obesity, n (%)	-	10 (31,3 %)	14 (43,8 %)	8 (22,2 %) #

Окончание табл. 1

Параметры / Parameters	Критерии/ Criteria	Группа 0 / Group 0 (n = 32)	Группа 1 / Group 1 (n = 32)	Группа 2 / Group 2 (n = 36)
Ожирение 2 и 3 степени, n (%) / Stage 2 and 3 obesity, n (%)	-	2 (6,2 %)	3 (9,3 %)	6 (16,7 %)*
Курение, n (%) / smoking, n (%)	-	11 (34,4 %)	14 (41,6 %)	15 (43,7 %)
Артериальная гипертензия / hypertension	Нет АГ, n (%) / no hypertension, n (%)	6 (18,7 %)	1 (3,2 %)*	3 (8,3 %)
	1 ст., n (%) / Stage 1, n (%)	12 (37,5 %)	7 (21,9 %)*	3 (8,3 %)*
	2 ст., n (%) / Stage 2, n (%)	12 (37,5 %)	22 (68,6 %)*	26 (77,8 %)*
	3 ст., n (%) / Stage 3, n (%)	2 (6,3 %)	2 (6,3 %)	2 (5,6 %)
ИБС ССН ФК / CAD CCS grade	ФК 1, n (%) / Grade 1, n (%)	6 (18,7 %)	0 (0 %)*	0 (0 %)*
	ФК 2, n (%) / Grade 2, n (%)	26 (81,3 %)	28 (87,5 %)	24 (66,7 %)
	ФК 3, n (%) / Grade 3, n (%)	0 (0 %)	4 (12,5 %)*	12 (33,3 %)*#
ИМ в анамнезе, n (%) / myocardial infarction history, n (%)	-	0 (0 %)	5 (15,6 %)	11 (30,6 %)*
Сахарный диабет 2 типа, n (%) / Diabetes mellitus, n (%)	-	4 (12,5 %)	10 (31,2 %)	13 (36,1 %)*
ФК ХСН, n (%) / Heart failure Class (%)	ФК 0, n (%) / Class 0, n (%)	2 (6,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	ФК I, n (%) / Class I, n (%)	20 (62,5 %)	15 (46,9 %)	10 (28,7 %)*
	ФК II, n (%) / Class II, n (%)	10 (31,3 %)	15 (46,9 %)	18 (50 %)
	ФК III, n (%) / Class III, n (%)	0 (0 %)	2 (6,2 %)	4 (11,1 %)

Примечание: * — значение $p < 0,05$ по сравнению с группой 0; # — значение $p < 0,05$ по сравнению с группой 1.

Note: * — $p < 0.05$ value compared to the Group 0; # — $p < 0.05$ value compared to the Group 1.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССН — стабильная стенокардия напряжения; ФК — функциональный класс; ИМ — инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Abbreviations: BMI — body mass index; CAD — coronary heart disease; CCS — Canadian Cardiovascular Society.

Среди пациентов группы 0 было больше женщин по сравнению с группой 2 (56,3 % против 30,6 %, $\chi^2 = 3,59$, $p = 0,05$), однако данные различия не носили статистически значимого характера по сравнению с группой 1 (56,3 % против 34,4 %, $\chi^2 = 2,27$, $p = 0,13$). Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) пациентов составило $29,9 \pm 4,4$ кг/м², причем 85 % пациентов имели избыточную массу тела, а 43 % имели ожирение 1 степени и выше.

Сравнение частоты ФК стенокардии показало, что ФК I встречался только у пациентов группы 0, в то время как у пациентов групп 1 и 2 ФК I не диагностировался ($\chi^2 = 4,69$, $p = 0,03$ и $\chi^2 = 5,25$, $p = 0,02$, соответственно). У пациентов с мультифокальным

атеросклерозом чаще выявлялся ФК III (33,3 %) не только по сравнению с пациентами без стенозирования ($\chi^2 = 10,76$, $p = 0,001$), но и с пациентами с однососудистым поражением ($p = 0,04$). Таким образом, стенокардия напряжения протекала более тяжело у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла.

В исследовании не было получено статистически значимых различий между группами по распространенности артериальной гипертензии (АГ). Тем не менее, ее частота было крайне высокой, в группах с поражением коронарных артерий она составила 96,8 % и 91,3 % соответственно, в группе без поражения коронарного русла — 81,3 %.

Оценка по шкале SYNTAX в группе пациентов с однососудистым поражением составила 6,53 [3; 8,25] балла, в группе с многососудистым поражением — 17,9 [10,5; 23,5] баллов, $p < 0,001$.

Показатели липидного спектра исследуемых групп пациентов отражены в таблице 2.

Показатели липидного спектра в исследуемых группах пациентов

Таблица 2

Table 2

Lipid spectrum parameters in the studied groups of patients

Параметр / Parameter	Группа 0 / Group 0 (n = 32)	Группа 1 / Group 1 (n = 32)	Группа 2 / Group 2 (n = 36)
ОХС, ммоль/л / total cholesterol, mmol/L	4,67 [3,81; 5,56]	4,95 [3,91; 5,99]	4,96 [3,89; 6,09]
ТГ, ммоль/л / triglycerides, mmol/L	1,83 [1,2; 2,19]	1,74 [1,1; 1,96]	1,85 [1,08; 2,3]
ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	2,34 [1,81; 2,95]	2,74 [1,8; 3,4]	2,9 [2,0; 4,04]
ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L	1,54 [1,22; 1,85]	1,61 [1,4; 1,88]	1,43 [1,17; 1,71]

Как следует из таблицы 2, между группами пациентов не было выявлено значимых различий в содержании липидных фракций сыворотки крови. Отмечалась тенденция к более низкому уровню ЛПВП у пациентов с многососудистым поражением КА по сравнению с однососудистым, однако, не достигшая критериев статистической достоверности ($p = 0,084$).

При оценке уровня интегрин бета-3 в исследуемых группах установлено, что у пациентов без гемодинамически значимого поражения КА отмечается более низкий уровень интегрин бета-3 (90 [55; 93] пг/мл) по сравнению с пациентами с однососудистым поражением КА (230 [91; 299] пг/мл, $p = 0,006$), а также пациентами с мультифокальным

поражением (234 [90; 335] пг/мл, $p = 0,002$). При этом статистически значимых различий между группами пациентов с одно- и многососудистым поражением выявлено не было ($p = 0,676$).

При проведении корреляционного анализа установлена корреляционная связь между уровнем интегрин бета-3 и количеством пораженных коронарных артерий ($R = 0,354$, $p = 0,003$). Выявлены положительные связи между уровнем интегрин бета-3 и оценкой по шкале Gensini ($R = 0,358$, $p = 0,002$), а также оценкой по шкале SYNTAX ($R = 0,361$, $p = 0,002$).

Также был проведен корреляционный анализ между значениями интегрин бета-3 и уровнем поражения КА (таблица 3).

Корреляционные связи между значениями интегрин бета-3 и уровнем поражения КА

Таблица 3

Table 3

Correlation between beta-3 integrin values and the level of coronary artery disease

Параметр / Parameter	Уровень интегрин бета-3 / Integrin beta-3 level	
	R	p
Ствол левой коронарной артерии / left main coronary artery	0,093	0,353
1-й сегмент ПМЖВ / Proximal LAD	0,135	0,179
2-й сегмент ПМЖВ / Mid LAD	0,251	0,017
3-й сегмент ПМЖВ / Distal LAD	- 0,05	0,602
1-й сегмент ОБ / Proximal RCX	0,014	0,891
2-й сегмент ОБ / Mid RCX	- 0,04	0,670

Параметр / Parameter	Уровень интегрин бета-3 / Integrin beta-3 level	
	R	p
3-й сегмент ОБ / Distal RCX	0,008	0,936
1-й сегмент ПКА / Proximal RCA	0,258	0,011
2-й сегмент ПКА / Mid RCA	0,005	0,956
3-й сегмент ПКА / Distal RCA	0,058	0,562

Примечания: ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ОБ – огибающая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия.

Notes: LAD – left anterior descending artery; RCX – left circumflex artery; RCA – right coronary artery.

Так, установлена статистически значимая корреляционная связь между уровнем интегрин бета-3 и поражением 2-го сегмента передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии ($R = 0,251$, $p = 0,017$), а также 1-го сегмента правой коронарной артерии ($R = 0,258$, $p = 0,011$). Ассоциации между поражением огибающей ветви левой коронарной артерии и уровнем интегрин бета-3 оказались статистически не достоверными.

При значении интегрин бета-3 сыворотки крови ≥ 92 пг/мл определяется высокая вероятность развития стенозирующего атеросклероза КА с чувствительностью 75,8 %, специфичностью 73,3 % и площадью под ROC-кривой — 0,76 (95 % ДИ 0,66–0,85), $p = 0,007$ (рис. 1).

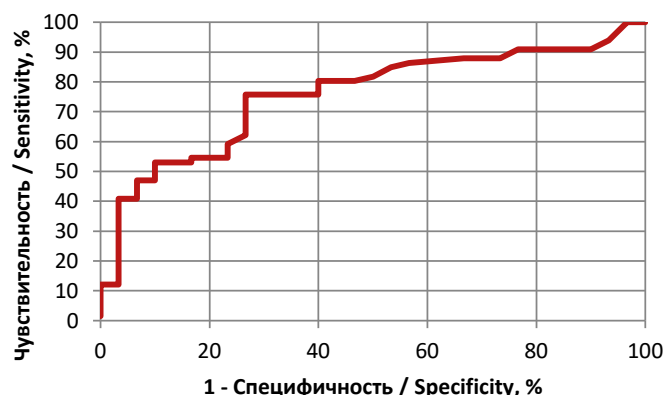


Рис. 1. ROC-кривая развития стенозирующего коронарного атеросклероза в зависимости от уровня интегрин бета-3

Fig. 1. ROC curve of the development of stenotic coronary atherosclerosis depending on the integrin beta-3 level

Относительный риск развития стенозирующего коронарного атеросклероза при уровне интегрин бета-3 ≥ 92 пг/мл составил 2,84; 95 % ДИ 1,54–5,22, $p = 0,008$.

К настоящему моменту в экспериментальных работах показано, что белки семейства интегринов способны влиять на множество процессов, ведущих к развитию коронарного атеросклероза, включая дисфункцию и активацию эндотелия, хоминг лейкоцитов в бляшки, миграцию гладкомышечных клеток и развитие тромбоза [11, 12].

Воздействие окисленных липопротеинов низкой плотности приводит к развитию дисфункции эндотелия, что, в свою очередь, способствует хомингу лейкоцитов и инфильтрации воспалительными клетками. Моноциты мигрируют в субэндотелий, трансформируются в макрофаги и инициируют развитие атеросклероза [13]. Клетки гладких мышц сосудов также имеют большое значение для прогрессирования атеросклероза, поскольку они могут трансдифференцироваться в пролиферативный и мигрирующий фенотипы.

Работы J. Chen и соавт. подтверждают ключевую роль передачи сигналов интегрин бета-3 в пролиферации и миграции гладкомышечных клеток [14]. Показано, что интегрин бета-1 и интегрин бета-3 связываются с белком фибронектином, а их ингибиторы уменьшают образование атеросклеротических бляшек, а ингибирование интегрин бета-3 снижает еще и частоту образования фиброзной капсулы [9, 14, 15].

Адгезия тромбоцитов, которой способствует интегрин бета-1, также индуцирует активацию интегрин бета-3. Вследствие этого неактивный интегрин

бета-3 на покоящихся тромбоцитах конформационно превращается в активный, связывающий фибриноген, запуская агрегацию тромбоцитов и усиливая тромбообразование [16].

Мы обнаружили в научной литературе ряд исследований, посвященных поиску генетических мутаций в гене интегрин бета-3 [17–20]. Так, К. Богатыревой и соавт. установлено, что носительство аллеля С полиморфизма T1565C гена ITGB3 можно рассматривать в качестве предиктора диффузного поражения КА с развитием окклюзий до одного года после процедуры стентирования [17]. Наличие аллеля С данного полиморфизма в исследовании, проведенном Е. Рарр, было связано с повышенным риском возникновения острого коронарного синдрома (ОКС), причем носители аллеля С имели значительно более высокий риск развития ОКС даже после коррекции факторов риска [18].

Кроме того, что наличие аллеля С гена ITGB3 было связано с риском возникновения ОКС, в исследовании Т. Зотовой и соавт. продемонстрирована его роль и при хронических формах ИБС, при которых она сочетается с артериальной гипертензией и дислипидемией [20].

Однако в данных работах не изучались уровни интегрин бета-3 в сыворотке крови, а проводились только молекулярно-генетические методы исследования. В то время как в нашей работе впервые выявлены уровни интегрин бета-3 у пациентов с хронической ИБС и оценено значение данного биомаркера для прогнозирования развития мультифокального атеросклеротического поражения коронарного русла.

Проведенное исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, исследование носило одноцентровой характер. Во-вторых, размер выборки был ограничен, что могло способствовать переоценке или недооценке величины обнаруженных ассоциаций, а также повлиять на уровень достоверности полученных различий. В связи с чем полученные результаты требуют уточнения и проверки на более многочисленной и разнородной группе пациентов.

Выводы

1) Пациенты с гемодинамически значимым стенозированием КА характеризовались более высокими значениями интегрин бета-3 сыворотки крови по сравнению с пациентами без гемодинамически значимого стенозирования ($p < 0,01$).

2) Установлен ряд положительных корреляционных связей между уровнем интегрин бета-3 и степенью выраженности коронарного атеросклероза, количественно определенной с помощью шкал Gensini и SYNTAX, а также уровнем поражения КА.

3) Значение интегрин бета-3 ≥ 92 пг/мл может быть использовано как пороговое при прогнозировании риска развития стенозирующего атеросклероза КА у пациентов с хронической ИБС.

Библиографический список

1. Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Шенкова Н.Н., Осипова Е.С., Гриценко О.В. Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением. *Российский кардиологический журнал* // 2015. № 4. С. 49–54. doi:10.15829/1560-4071-2015-4-49-54
2. Thomas M.R., Lip G.Y. Novel Risk Markers and Risk Assessments for Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2017. Vol. 120. № 1. P. 133–149. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309955
3. Gingham C., Bejan I., Ceck C.D. Modern risk stratification in coronary heart disease. *J Med Life*. 2011. Vol. 4. № 4. P. 377–386.
4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004. Vol. 364. № 438. P. 937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
5. Sharma R.K., Voelker D.J., Sharma R., Reddy H.K., Dod H., Marsh J.D. Evolving role of platelet function testing in coronary artery interventions. *Vasc Health Risk Manag*. 2012. Vol. 8. P. 65–75. doi: 10.2147/VHRM.S28090
6. Sheikvatan M., Boroumand M.A., Behmanesh M., Ziaee S., Cheraghe S. Integrin Beta-3 Gene Polymorphism and Risk for Myocardial Infarction in Premature Coronary Disease. *Iran J Biotechnol*. 2019. Vol. 17. № 2. P. e1921. doi: 10.21859/ijb.1921
7. Chen C., Li R., Ross R.S., Manso A.M. Integrins and integrin-related proteins in cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2016. Vol. 93. P. 162–174. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.010.
8. Черняк А.А., Снежицкий В.А. Перспективы использования биомаркеров (адипонектина, р-селектина, интегрин β 3) в качестве биохимических предикторов рестеноза у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2018. Т. 16. № 1. С. 5–11.

9. Pang X., He X., Qiu Z., Zhang H., Xie R. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023. Vol. 8. № 1. P. 1. doi: 10.1038/s41392-022-01259-6.
10. Kokubo T., Uchida H., Choi E.T. Integrin alpha(v)beta(3) as a target in the prevention of neointimal hyperplasia. *J. Vasc. Surg.* 2007. Vol. 45, № 6S. P. A33–A38. doi: 10.1016/j.jvs.2007.02.069.
11. Hoshiga M., Alpers C.E., Smith L.L., Giachelli C.M., Schwartz S.M. Alpha-v beta-3 integrin expression in normal and atherosclerotic artery. *Circulation research*. 1995. Vol. 77. № 6. P. 1129–1135. doi: 10.1161/01.res.77.6.1129.
12. Finney A.C., Stokes K.Y., Pattillo C.B., Orr A.W. Integrin signaling in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017. Vol. 74. № 12. P. 2263–2282. doi: 10.1007/s00018-017-2490-4.
13. Yurdagul A., Sulzmaier F.J., Chen X.L., Pattillo C.B., Schlaepfer D.D., Orr A.W. Oxidized LDL induces FAK-dependent RSK signaling to drive NF- κ B activation and VCAM-1 expression. *J Cell Sci*. 2016. Vol. 129. № 8. P. 1580–1591. doi:10.1242/jcs.182097.
14. Chen J., Green J., Yurdagul A., Albert P., McInnis M.C., Orr A.W. α v β 3 Integrins Mediate Flow-Induced NF- κ B Activation, Proinflammatory Gene Expression, and Early Atherogenic Inflammation. *Am J Pathol*. 2015. Vol. 185. № 9. P. 2575–2589. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.05.013.
15. Hu H.J., Xiao X.R., Li T., Liu D.M., Geng X., Han M. Integrin beta 3-overexpressing mesenchymal stromal cells display enhanced homing and can reduce atherosclerotic plaque. *World J Stem Cells*. 2023. Vol. 15. № 9. P. 931–946. doi:10.4252/wjcs.v15.i9.931.
16. Estevez B., Shen B., Du X. Targeting integrin and integrin signaling in treating thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015. Vol. 35. № 1. P. 24–29. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303411.
17. Богатырева К.Б., Азова М.М., Агаджанян А.В., Цховребова Л.В., Аум А.А., Шугушев З.Х. Ассоциация полиморфизма T1565C гена ITGB3 с развитием атеросклероза и ин-стент рестеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, № 4. С. 3–9. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-1
18. Papp E., Havasi V., Bene J., Komlosi K., Czopf L., Magyar E. Glycoprotein IIIa gene (PIA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? *Ann Pharmacother*. 2005. Vol. 39. № 6. P. 1013–1018. doi: 10.1345/aph.1E227
19. Изможерова Н.В., Попов А.А., Антропова И.П., Кадников Л.И., Испавский В.Е., Шамбатов М.А., Браженко Г.Г., Салов Д.В. Роль полиморфизма гена T1565C, кодирующего интегрин бета-3 в развитии тромботических событий и его влияние на эффективность антитромбоцитарной терапии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2023. Т. 67. № 2. С. 94–105.
20. Зотова Т.Ю., Мяндина Г.И., Фролов В.А., Комарова А.Г., Зотов А.К. Влияние полиморфизма гена ITGB3 на частоту развития артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013. Т. 91. № 8. P. 22–24. doi:10.25557/0031-2991.2023.02.94-105
- in patients with visceral obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;4;49–54. (in Russian) doi:10.15829/1560-4071-2015-4-49-54
2. Thomas MR, Lip GY. Novel Risk Markers and Risk Assessments for Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2017;120(1):133–149. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309955.
3. Gingham C, Bejan I, Ceck CD. Modern risk stratification in coronary heart disease. *J Med Life*. 2011;4(4):377–386.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
5. Sharma RK, Voelker DJ, Sharma R, Reddy HK, Dod H, Marsh JD. Evolving role of platelet function testing in coronary artery interventions. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:65–75. doi: 10.2147/VHRM.S28090
6. Sheikhvatan M, Boroumand MA, Behmanesh M, Ziaee S, Cheraghee S. Integrin Beta-3 Gene Polymorphism and Risk for Myocardial Infarction in Premature Coronary Disease. *Iran J Biotechnol*. 2019;17(2): e1921. doi: 10.21859/ijb.1921
7. Chen C, Li R, Ross RS, Manso AM. Integrins and integrin-related proteins in cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;93:162–174. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.010
8. Chernyak A.A., Snezhickij V.A. Prospects for the use of biomarkers (adiponectin, p-selectin, β 3 integrin) as biochemical predictors of restenosis in patients with coronary heart disease after coronary stenting. *Journal of Grodno State Medical University*. 2018;16(1):5–11. (in Russ.)
9. Pang X, He X, Qiu Z, Zhang H, Xie R. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):1. doi: 10.1038/s41392-022-01259-6
10. Kokubo T, Uchida H, Choi ET. Integrin alpha(v)beta(3) as a target in the prevention of neointimal hyperplasia. *J Vasc Surg*. 2007;45 Suppl A(6S): A33–A38. doi:10.1016/j.jvs.2007.02.069
11. Hoshiga M, Alpers CE, Smith LL, Giachelli CM, Schwartz SM. Alpha-v beta-3 integrin expression in normal and atherosclerotic artery. *Circ Res*. 1995;77(6):1129–1135. doi: 10.1161/01.res.77.6.1129
12. Finney AC, Stokes KY, Pattillo CB, Orr AW. Integrin signaling in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(12):2263–2282. doi: 10.1007/s00018-017-2490-4
13. Yurdagul A, Sulzmaier FJ, Chen XL, Pattillo CB, Schlaepfer DD, Orr AW. Oxidized LDL induces FAK-dependent RSK signaling to drive NF- κ B activation and VCAM-1 expression. *J Cell Sci*. 2016;129(8):1580–1591. doi: 10.1242/jcs.182097
14. Chen J, Green J, Yurdagul A, Albert P, McInnis MC, Orr AW. α v β 3 Integrins Mediate Flow-Induced NF- κ B Activation, Proinflammatory Gene Expression, and Early Atherogenic Inflammation. *Am J Pathol*. 2015;185(9):2575–2589. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.05.013
15. Hu HJ, Xiao XR, Li T, Liu DM, Geng X, Han M. Integrin beta 3-overexpressing mesenchymal stromal cells display enhanced homing and can reduce atherosclerotic plaque. *World J Stem Cells*. 2023;15(9):931–946. doi: 10.4252/wjcs.v15.i9.931
16. Estevez B, Shen B, Du X. Targeting integrin and integrin signaling in treating thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):24–29. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303411

References

1. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Shenkova NN, Osipova ES, Gricenko OV. A model for predicting the risk of coronary atherosclerosis

17. Bogatyreva KB, Azova MM, Agadzhanian AV, Ckhovrebova LV, Ait AA, Shugushev ZH. Association of the ITGB3 gene T1565C polymorphism with the development of atherosclerosis and in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(4):3–9. (In Russian). doi: 10.18413/2313–8955–2018–4–4–0–1

18. Papp E, Havasi V, Bene J, Komlosi K, Czopf L, Magyar E. Glycoprotein IIIA gene (PIA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? *Ann Pharmacother*. 2005;39(6):1013–1018. doi: 10.1345/aph.1E227

19. Izmozherova NV, Popov AA, Antropova IP, Kadnikov LI, Ispavskij VE, SHambatov M.A., Brazhenko G.G., Salov D.V. The role of the T1565C gene polymorphism, encoding beta-3 integrin, in the development of thrombotic events and its impact on the effectiveness of antiplatelet therapy. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2023;67(2):94–105. (In Russian).


20. Zotova TY, Myandina GI, Frolov VA, Komarova AG, Zotov AK. The influence of ITGB3 gene polymorphism on the frequency of arterial hypertension in patients with acute coronary syndrome. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(8):22–24. (In Russian)

Ответственный за переписку: Колоцей Людмила Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент 1-й кафедры внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230029, г. Гродно, улица Горького, д. 80. E-mail: lkolotsey@mail.ru
Колоцей Л.В. SPIN: 8435–3422; ORCID 0000–0001–5211–709X

Corresponding author: Kalatsei Liudmila Vladimirovna — MD, PhD, assistant of the Department of Internal Medicine I, Grodno State Medical University, 230029, Gorkogo street, 80, Grodno, Belarus, E-mail: lkolotsey@mail.ru
Kalatsei L.V. SPIN: 8435–3422; ORCID 0000–0001–5211–709

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-153-171
EDN: ZTVZEJREVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Гиполипидемическая терапия в XXI веке: что нового?

Н.Ю. Обьедкова  , Д.Н. Усачева , Г.С. Маль , Е.Г. Обьедков Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Российская Федерация
 obedkovany@kursksmu.net

Аннотация. *Актуальность.* Лидирующие позиции по смертности во всем мире занимают сердечно-сосудистые заболевания, патогенетически обусловленные процессами атеросклероза. Статины длительное время считали золотым стандартом гиполипидемической терапии в связи с высокой эффективностью, относительно хорошей переносимостью и безопасностью. На данный момент доказано, что терапия статинами в высоких дозах снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности более чем на 50 %, а в средних — примерно на 30–49 %. Однако, в некоторых случаях достичь целевой уровень липопротеинов в целом не представляется возможным ввиду различных причин, что послужило мотивацией к созданию новых гиполипидемических средств. В статье представлена доказательная база новейших препаратов с липидснижающим действием, часть из которых уже одобрена к клиническому применению на основании публикаций в индексируемых научных базах Scopus, PubMed, Web of Science за последние 10 лет. Представлены основные результаты наиболее значимых клинических испытаний эффективности и безопасности таких препаратов, как алирокумаб, инклисиран, бокоцизумаб, пелакарсен, мипомерсен, бемпедоевая кислота, ломитапид, эвинокумаб, а также методики терапевтического афереза липопротеинов. Рассматриваются точки приложения, воздействующие на патогенетические звенья дислипидемий: ингибирование пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа, подавление генов, синтезирующих липопротеин (а) антисмысловыми олигонуклеотидами, супрессия синтеза холестерина путем инактивации фермента аденозинтрифосфат-цитратлиазы (АТФ-цитратлиазы), действие микросомальных ингибиторов белка переноса триглицеридов. *Выводы.* Поиск новых рациональных схем гиполипидемической терапии все еще продолжается, потому необходимо тщательно анализировать профиль эффективности и безопасности новейших препаратов. Некоторые из них, например, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9, активно используются в медицине уже сегодня, за другими, самыми перспективными, — будущее. Обеспечение полного контроля над атерогенными липопротеинами впоследствии внесет значительный вклад в первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, что спасет множество человеческих жизней.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, иРСК9, инклисиран, пелакарсен, бемпедоевая кислота, эвинокумаб, ломитапид

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

© Обьедкова Н.Ю., Усачева Д.Н., Маль Г.С., Обьедков Е.Г., 2024



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

Вклад авторов. Текст статьи — Н.Ю. Объедкова, Д.Н. Усачева; фактический материал — Н.Ю. Объедкова; список литературы — Д.Н. Усачева; концепция и структура статьи — Г.С. Маль; дизайн и редактирование статьи — Е.Г. Объедков. 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.

Этические утверждения — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.


Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 17.02.2024. Принята 08.04.2024.

Для цитирования: *Объедкова Н.Ю., Усачева Д.Н., Маль Г.С., Объедков Е.Г.* Гиполипидемическая терапия в XXI веке: что нового? // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 153–171. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–153–171

Hypolipidemic therapy in the XXI century: what is new?

Natalya Yu. Ob'edkova  , Diana N. Usacheva , Galina S. Mal , Evgenij G. Ob'edkov 

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation
 obedkovany@kursksmu.net

Abstract. Relevance. The leading position in mortality throughout the world is occupied by cardiovascular diseases, caused by atherosclerosis process. Statins used to be the gold standard of lipid-lowering therapy for a long time due to their high efficacy, optimal tolerance and safety. Nowadays it has been proved that statins reduce low-density lipoprotein levels in high doses by more than 50 %, in medium doses for about 30–49 %. However, often achieving the target level of lipoproteins is not possible due to a variety of reasons, what became a motivation for creating new drugs. The evidence base for the newest lipid-lowering drugs, some of which have already been approved for clinical use according to the publications in the scientific databases Scopus, PubMed, Web of Science for last 10 years. Main results of the most significant clinical trials of drugs' effectiveness and safety are described including medicines: alirocumab, inclisiran, bococizumab, pelacarsen, mipomersen, bempedoic acid, lomitapide, evinocumab and also methods of therapeutic lipoprotein apheresis. Dyslipidemia pathogenetic points are considered like inhibition of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9, suppression of genes synthesizing lipoprotein (a) by antisense oligonucleotides, cholesterol synthesis suppression by inactivation of adenosine triphosphate-citrate lyase enzyme; the action of microsomal inhibitors of triglyceride transfer protein. **Conclusion.** Searching for new lipid-lowering rational regimens is still ongoing, therefore it is necessary to carefully analyze effectiveness and safety profile for the newest drugs. Some of them like inhibition of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 are actively used in medicine today, while others, the most promising, will be in the future. Ensuring of atherogenic lipoproteins complete control will subsequently make a significant contribution to the primary and secondary cardiovascular diseases prevention, which will save many human lives.

Keywords: coronary heart disease, dyslipidemia, iPCSK9, inclisiran, pelacarsen, bempedoic acid, evinocumab, lomitapide

Funding. The authors state that there is no funding for the study.

Author contributions. Text of the article — N. Yu. Ob'edkova, D.N. Usacheva; factual material — N. Yu. Ob'edkova; references — D.N. Usacheva; concept and structure of the article — G.S. Mal; Design and editing of the article — E.G. Ob'edkov. All authors made significant contributions to the conception and preparation of the article, also read and approved the final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 17.01.2024. Accepted 08.04.2024.

For citation: Ob'edkova NYu, Usacheva DN, Mal GS, Ob'edkov EG. Hypolipidemic therapy in the XXI century: what is new? *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):153–171. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–153–171

Введение

На протяжении длительного времени статины считались золотым стандартом гиполипидемической терапии, однако достижение целевых значений атерогенных липопротеинов низкой плотности не всегда было возможным в полной мере при монотерапии препаратами данного класса ввиду недостаточной эффективности у пациентов с определенными индивидуальными особенностями метаболизма, а также появлением нежелательных побочных явлений, например, миалгии и выраженного повышения трансаминаз, что в конечном итоге послужило мотивацией для ученых многих стран для создания новых групп препаратов и оптимизации гиполипидемической терапии с целью повышения ее эффективности [1]. Так, исследования двойной комбинаций с добавлением ингибитора абсорбции холестерина эзетимибом помогли дополнительно снизить значение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) на 15 %, а применение тройной терапии с молекулярно-генетическим препаратом — ингибитором пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (иPCSK9) — в свою очередь дало 85 %-ное снижение исходного уровня атерогенных липопротеинов. Данные успехи послу-

жили стартом для поиска новых, более оптимальных и инновационных комбинаций [2].

Ингибиторы PCSK9: новая эра гиполипидемической терапии

Препараты группы иPCSK9, открытые совместно группой ученых из Канады и Франции, представлены в виде полностью человеческих моноклональных антител. Первым зарегистрированным представителем данного класса, одобренным Food and Drug Administration (FDA) в 2015 году, стал эволокумаб, что послужило началом новой эры в гиполипидемической терапии [3]. Фармакодинамика характеризуется интересным механизмом: снижение уровня холестерина в плазме крови осуществляется путем ингибирования фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) и последующей недопустимости его связывания с рецептором липопротеинов низкой плотности, за счет чего предотвращается внутриклеточная деградация рецепторов к ХС-ЛПНП и дальнейшая утилизация атерогенных фракций липопротеинов не встречает препятствий со стороны данной конвертазы [4]. Особенности назначения препаратов из группы иPCSK9 представлены в таблице 1.

Таблица 1

Лекарственные препараты из группы iPCSK9, зарегистрированные в России

Название	Структура	Форма выпуска	Дозирование	Противопоказания
Эволокумаб	моноклональное антитело	раствор для подкожного введения в шприц-ручке; 140 мг в 1 мл	140 мг подкожно каждые 2 недели, или 420 мг раз в месяц	возраст больного до 18 лет при гетерозиготной гиперхолестеринемии; возраст до 12 лет при гомозиготной гиперхолестеринемии
Алирокумаб	моноклональное антитело	раствор для подкожного введения в шприц-ручке; 75 мг в 1 мл; 150 мг в 1 мл	75–150 мг подкожно каждые 2 недели, или 300 мг раз в месяц	индивидуальная повышенная чувствительность, период беременности и лактации, детский возраст до 18 лет.
Инклисиран	малая интерферирующая РНК	раствор для подкожного введения в шприц-ручке; 284 мг в 1,5 мл;	284 мг подкожно, затем через 3 месяца еще раз 284 мг подкожно, далее – 284 мг подкожно раз в 6 месяцев	повышенная чувствительность к препарату

Table 1

Drugs from the group of iPCSK9, registered in Russia

Title	Structure	Release form	Dosage	Contraindications
Evolocumab	monoclonal antibody	single-dose prefilled autoinjector; 140 mg per v 1 ml	the usual dose is either 140 mg every 2 weeks or 420 mg once a month	the patient's age is under 18 years with heterozygous hypercholesterolemia; age up to 12 years with homozygous hypercholesterolemia
Alirocumab	monoclonal antibody	single-dose prefilled autoinjector; 75 mg per 1 ml; 150 mg per 1 ml	the recommended dose is 75–150 mg once every 2 weeks administered subcutaneously, or 300 mg once every 4 weeks	individual hypersensitivity, pregnancy and lactation, children under 18 years of age.
Inclisiran	small interfering ribonucleic acid (siRNA)	prefilled syringe; 284 mg per 1,5 ml;	The recommended dose of Leqvio is 284 mg administered as a single subcutaneous injection: initially, again at 3 months, followed by every 6 months	hypersensitivity to the drug

Эффективность и безопасность нового класса препаратов iPCSK9 изучалась посредством множества рандомизированных контролируемых клинических исследований учеными разных стран в зависимости от определенных клинических характеристик пациентов. Так, одно из самых известных исследований по препаратам iPCSK9 — ODYSSEY OUTCOMES — проводилось с целью оценки влияния алирокумаба на риск появления нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). В исследовании пациенты были разделены на группы в соответствии с дозой статинов, принимаемых до исследования: высокоинтенсивная, низкоинтенсивная или умеренная, а также пациенты, не принимающие статины. В ходе исследования

осуществлялось введение алирокумаба в дозе 75 мг или плацебо каждые две недели. По результатам исследования на сроке четырех месяцев наблюдения определили снижение показателей ХС-ЛПНП на 57,2 % в группе высокоинтенсивной дозы, 59,4 % в группе низкоинтенсивной дозы, а также на 58,7 % у пациентов, не принимавших статины. При этом снижение относительного сердечно-сосудистого риска произошло в целом на 15 % [5,6].

Рандомизированное клиническое исследование RACMAN-AMI с участием 300 пациентов проводилось с целью оценки эффективности алирокумаба в отношении коронарного атеросклероза и его влияния на состав и стабильность коронарных бляшек. В исследовании участвовали пациенты возрастом старше 18 лет с установленной

ишемической болезнью сердца, часть из них уже перенесла спасительное чрескожное коронарное вмешательство, а другая часть пациентов имела гемодинамически незначимый стеноз коронарных артерий в пределах 20–50 %. Уровень ХС-ЛПНП, измеренный до проведения чрескожного коронарного вмешательства у пациентов, не получавших стабильную дозу статины не менее 4 недель, составил не менее 125 мг/дл и не менее 70 мг/дл у пациентов, получавших стабильную дозу статины не менее 4-х недель. В ходе исследования пациенты получали 150 мг алирокумаба, вводимого подкожно раз в две недели, либо плацебо, а также розувастатин 20 мг ежедневно. По результатам исследования наблюдалось снижение процентного объема бляшек на 2,13 % на фоне приема алирокумаба и 0,92 % на фоне применения плацебо. Помимо уменьшения объема бляшки, следует отметить и снижение уровня ХС-ЛПНП. Исходно показатель ХС-ЛПНП составлял в среднем 152,8 мг/дл, его снижение в среднем произошло на 131,2 мг/дл в группе алирокумаба и на 76,5 мг/дл в группе плацебо. Показатель триглицеридов также снизился в среднем на 13,2 мг/дл в группе алирокумаба и на 15,0 мг/дл в группе плацебо при исходном среднем уровне триглицеридов 109,2 мг/дл. [7].

В другом исследовании ARCHITECT проводилась оценка структуры и формы атеросклеротических бляшек в коронарных артериях на фоне приема алирокумаба у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, не имеющих симптомов ишемической болезни сердца. На протяжении 1,5 лет участникам исследования в количестве 104-х пациентов проводилась терапия алирокумабом в дозе 150 мг каждые 14 дней с учетом ежедневного приема высокоинтенсивной дозы статины с эзетимибом, оценку морфологии атеросклеротических отложений осуществляли с применением неинвазивной компьютерной томографической ангиографии с анализом состояния всего коронарного дерева. После 78 недель лечения была отмечена регрессия глобального коронарного атеросклероза на 4,6 %, среднее снижение уровня ХС-ЛПНП составило 67,6 %. Достоверное снижение показателей общего

холестерина по окончании исследования составило примерно 43,54 %, триглицеридов — примерно 15,7 % [8].

Заслуживают внимания результаты исследования ODYSSEY APPRISE, целью которого стало определение эффективности и безопасности алирокумаба для пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии. Терапия алирокумабом проводилась в комбинации с максимально переносимой дозой статины, медиана наблюдения составила 72,4±42,5 недели. Благоприятные тенденции намечались уже с 4-й недели исследования: снижение концентрации ХС-ЛПНП составило в среднем 17,8 % как у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка, так и при отсутствии данного поражения. На 48-й неделе исследования наблюдалось снижение ХС-ЛПНП на 68,5 % среди пациентов, получающих статины в высокоинтенсивной дозе, помимо алирокумаба. Однако беспокоящим является факт о частоте нежелательных побочных эффектов терапии: данный показатель зафиксирован на уровне 15,8 %, среди наиболее частых были названы миалгия и астения [9].

Относительно новым представителем группы иPCSK9, имеющим иной механизм действия, является инновационный препарат инклисиран, принцип его работы связан с угнетением трансляции PCSK9 за счет РНК-интерференции. Инклисиран способен проникать в эндосомы и депонироваться в клетках печени с последующим постепенным высвобождением накопленного препарата в цитозоль гепатоцита. В дальнейшем направляющая цепь препарата взаимодействует с РНК-индуцируемым комплексом инактивации гена. Таким образом, основным компонентом РНК-интерференции является торможение синтетических процессов белка PCSK9 в клетках печени перед процессами сборки фермента, это ведет к деактивации конвертазы и дальнейшей утилизации атерогенных липопротеинов [4, 10].

Препарат инклисиран на данный момент зарегистрирован примерно в 60 странах, среди первых Соединенные Штаты Америки (США), Великобритания и страны Европы. В Российской Федерации препарат зарегистрирован 13.04.2022 г. Выпуск дан-

ного лекарственного средства осуществляется в виде заполненного шприца для осуществления подкожной инъекции. Раствор объемом 1,5 мл содержит в себе 284 мг препарата. Введение осуществляется однократно. Последующие дозы инклизирана вводятся через 3 месяца, а затем каждые 6 месяцев [4].

Инклизиран эффективен при использовании у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Данное заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и обусловлено непосредственно дефектом в структуре гена PCSK9, что приводит к высокой активности пропротеиновой конвертазы. Семейная гиперхолестеринемия существует в двух вариантах: относительная легкая гетерозиготная форма и более тяжелая гомозиготная форма [11, 12]. Особенностью данных генотипов является преждевременное развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к высокой смертности в относительно молодом возрасте на фоне длительной гиперхолестеринемии [12, 13]. В отношении больных с гомозиготной формой эффективность достаточно неплохая: в связи с дефицитом экспрессии рецептора особой структуры наблюдаемые результаты терапии инклизираном ХС-ЛПНП на уровне 30–40 % снижения от первоначального уровня, для гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии результат по показателю атерогенных фракций липопротеинов значительно выше [11].

Группа ученых из Белоруссии провела исследование по оценке терапевтического эффекта инклизирана на предмет возможного снижения уровня ХС-ЛПНП в связи с недостаточной эффективностью комбинированной терапии розувастатина и эзетимиба. Инклизиран применяли в качестве вторичной профилактики для пациентов, страдающих семейной гиперхолестеринемией, генерализованным атеросклерозом, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда и эпизоды нестабильной стенокардии. Оценка уровня ХС-ЛПНП в сыворотке крови проводилась через 1 месяц после введения препарата, затем через 3 и 9 месяцев. Согласно результатам исследования после введения инклизирана уже через 3 месяца наблюдалось снижение ХС-ЛПНП в плазме крови

более, чем на 50 % от исходных значений, при этом в течение всего периода наблюдения значимых побочных эффектов в ответ на трехкомпонентную терапию не было выявлено [4]. В этой связи логичным встает вопрос об эффективности и последствиях длительного приема инклизирана.

С целью оценки возможных отдаленных последствий длительного применения инклизирана было проведено исследование ORION-3 длительностью 4 года, которое представляет собой логическое продолжение исследования ORION-1: в целом все исследования ORION представляют собой ряд рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний, объединенных целью изучения эффективности применения различных схем гиполипидемической терапии [14]. Для проведения расширенного исследования ORION-3 были сформированы две группы из пациентов: в одну из них входили исследуемые, которым осуществлялась терапия инклизираном на протяжении одного года (исследование ORION-1). До конца ORION-3 пациенты данной группы получали подкожные инъекции инклизирана натрия в дозе 300 мг. Вторая группа включала в себя пациентов, получавших плацебо в ходе ORION-1 (1 год), их перевели на эволокумаб в дозе 140 мг каждые 2 недели до 360-го дня исследования ORION-3, затем — на инклизиран два раза в год в течение оставшегося времени исследования. В качестве первичной конечной точки выступало снижение уровня ХС-ЛПНП в процентах при применении инклизирана с начала приема исследования ORION-1 до 210-го дня фазы продления ORION-3. Вторичной конечной точкой являлось не только определение уровня ЛПНП, но и уровень концентрации PCSK9 до 1440-го дня. По результатам исследования, уровень липидов в крови у пациентов, принимавших только инклизиран, снизился на 47,5 % к 210-му дню и сохранялся в течение всего исследования. Среднее снижение уровня холестерина за 4 года составило 44,2 %, а снижение концентрации PCSK9 варьировалось в пределах 62,2–77,8 %. У 1 % (3 из 284 участников) возникали побочные эффекты в виде выраженного повышения уровня печеночных ферментов [15].

Другое двойное слепое исследование ORION-9, также посвященное длительной терапии препаратом инклисиран, участниками которого стали 482 взрослых пациента, страдающих гетерозиготной гиперхолестеринемией, проводилось с целью сравнения действия инклисирана в дозе 300 мг и плацебо. В качестве конечных точек выступали изменение уровня ХС-ЛПНП в процентах от исходного уровня на 510-й день и процентное изменение показателей уровня ХС-ЛПНП от исходного уровня, скорректированное по времени между 90-м и 540-м днями. Таким образом, на 510-й день снижение уровня ХС-ЛПНП составило 39,7 %, а процентное снижение ХС-ЛПНП между 50-м и 540-м днями составило 38,1 % [12]. В другом подобном исследовании ORION-11, где приняли участие 203 взрослых пациента с гетерозиготной гиперхолестеринемией и ишемической болезнью сердца, на фоне двойного ингибирования холестерина статином в высокой дозе и инклисираном наблюдалось не только снижение уровня холестерина ХС-ЛПНП в среднем на 41,0 %, но и снижение аполипопротеина В на 34,8 %, однако следует отметить, что за 510 дней применения комбинации были отмечены побочные эффекты в месте инъекции препарата в виде зуда, эритемы и сыпи [16].

В случае таких заболеваний, как семейная гиперхолестеринемия, логичным будет предположение о начале терапии в более раннем возрасте в качестве более эффективной вторичной профилактики. Этому были посвящены исследования ORION-13 и ORION-16 — оценке эффективности, переносимости и безопасности инклисирана у подростков, страдающих гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (ORION-13) или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ORION-16). Подтверждение диагнозов у участников исследования осуществлялось с помощью генетического тестирования. В ходе исследования проводилась оценка терапевтического эффекта инклисирана по сравнению с плацебо на различных сроках лечения, таким образом в исследовании ORION-13 наблюдалось снижение уровня ХС-ЛПНП на 20 %, а в ORION-16 на 50 % от исходного уровня к 330-му дню терапии [17].

Другой инновационный гиполипидемический препарат из группы иPCSK9 бокоцизумаб представляет собой химерное антитело, включающее в себя 3 % мышинных генетических последовательностей. По результатам исследования SPIRE стало известно об ассоциированной с приемом препарата выработке высоких титров антител, что в свою очередь ведет к значительному ослаблению эффекта бокоцизумаба. Исследование, проводимое Paul M Ridker с коллегами, изучало эффективность препарата, применяемого в виде подкожных инъекций в дозе 150 мг у 27438 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Согласно результатам, через 14 недель наблюдалось снижение уровня холестерина ЛПНП в среднем на 56 %. Но в подтверждение данным исследования SPIRE, через 104 недели исследования эффективность бокоцизумаба снизилась до 38,3 %. По этой причине было принято решение о прекращении дальнейшего исследования бокоцизумаба [18, 19].

Антисмысловые олигонуклеотиды

В поисках новых точек маркеров липидного обмена и точек приложения гиполипидемических препаратов было проведено многоэтническое исследование Rikhi R с коллегами с участием 4585 пациентов в течение 13,4 лет, по результатам которого был сделан вывод о том, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний взаимосвязано с увеличением показателей липопротеина А (Лп(а)) в сыворотке крови, независимо от исходных показателей ХС-ЛПНП в крови. По результатам исследования Kaiser Y. et al., проводимого с участием 191 пациента, страдающих атеросклеротическим поражением коронарных сосудов, был сделан вывод, что высокий уровень Лп(а) в сыворотке крови способствует более интенсивному прогрессированию атеросклеротических бляшек у пациентов, несмотря на применение профилактической терапии в соответствии с клиническими рекомендациями [20].

Известно, что холестерин Лп(а) представляет собой соединение, схожее с ХС-ЛПНП и состоящее из липопротеина, ковалентно связанного (с помощью дисульфидной связи) с апопротеином

В-100, что делает его уникальным по структуре липопротеином [20]. Лп(а) обладает атерогенными, протромботическими, провоспалительными и прооксидантными свойствами, что обусловлено его структурой [21, 22]. Также уникальность Лп(а) заключается в том, что его концентрация в сыворотке крови является генетически обусловленной более чем на 90 % и определяется размером гена Лп(а), при этом меньшие по размеру изоформы способствуют более интенсивной скорости синтетических процессов Лп(а), а изменение образа жизни (диета, физические упражнения и др.) неэффективны в снижении уровня Лп(а) [20, 21, 22]. Уровень Лп(а) в сыворотке крови определяется скоростью синтеза аполипопротеина А, что и заинтересовало многих исследователей [21]. На данный момент состояние гиперлипопротеинемии определяется как уровень Лп(а) > 50 мг/дл в Европе и > 30 мг/дл в США [21].

Одним из перспективных направлений гиполипидемической терапии на данный момент является терапия антисмысловыми олигонуклеотидами: синтетическая одноцепочечная короткая ДНК длиной в 15–20 нуклеотидов направлена на матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) клетки. Данная терапия является высокоспецифичной, так как за счет взаимодействия азотистых оснований по принципу комплементарности происходит инактивация конкретного гена, синтезирующего конкретный белок, за счет расщепления эндорибонуклеазой РНКазой HI [20,23]. При этом антисмысловая цепь дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) является менее восприимчивой к процессам расщепления, потому практически беспрепятственно способна продолжать связываться с мРНК [23].

Препарат пелакарсен (АСКЕА-Аро (а) — L_{Rx}), ранее известный как ISIS 681257 или IONIS-Аро (а)-L_{Rx}, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид второго поколения длиной до 30 азотистых оснований [21, 23]. В своем составе содержит трифункциональную молекулу N-ацетилгалактозамина. Пелакарсен способен быстро поглощаться рецепторным аппаратом азиалгликопротеина, который локализуется на мембране гепатоцитов, синтезирующих аполи-

попротеин А [21]. Препарат осуществляет ингибирование синтеза молекул аполипопротеина А, тем самым снижая уровень Лп(а) и замедляя развитие сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, инсульт, кальцификация клапанов сердца, аневризма брюшной части аорты у людей, страдающих гиперлипопротеинемией (а) [22]. Особенностью такой терапии является высокая специфичность и селективность, так как она направлена на РНК, осуществляя генетическое подавление гена Лп(а). Необходимо учитывать, что молекула пролекарства пелакарсена не обладает такой высокой специфичностью [20].

Антисмысловой олигонуклеотид пелакарсен представляет собой самое наиболее изученное и клинически применяемое терапевтическое средство из данной группы. По данным многих исследований был сделан вывод, что ежемесячное инъекционное введение однократной дозы препарата дает снижение показателя Лп(а) более чем на 95 %. Препарат характеризуется длительным периодом полураспада (3–4 недели), а его максимальный режим приема составляет 60 мг каждые 4 недели [23].

В одном из исследований фазы 2 Nicholas J. Viney с коллегами анализировали эффективность пелакарсена при гиперлипопротеинемии у 58 пациентов. В ходе исследования применяли терапию с IONIS-Аро (а)-R_x (молекула предшественница пелакарсена) и IONIS-Аро (а) — L_{Rx} (пелакарсен) многократными возрастающими дозами (10, 20, 40 мг) и плацебо. К 36-му дню препарат снизил уровень Лп(а) в сыворотке крови дозозависимым образом, в среднем на 66–92 %. При этом пелакарсен не вызывал побочных эффектов, тем самым подтверждая свою безопасность в применении [21].

В одном из рандомизированных контролируемых исследований, проводимом Sotirios Tsimikas с коллегами, изучали уровни холестерина Лп(а) и ХС-ЛПНП под влиянием пелакарсена. Исследование проводилось в течение 6 месяцев с участием 286 пациентов с изначально повышенным уровнем Лп(а) и имеющих сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе. Лечение пациентов проводилось с применением пелакарсена в дозировках 20 мг, 40 мг или

60 мг каждые 4 недели; 20 мг каждые 2 недели; или 20 мг каждую неделю, а также плацебо. В качестве первичной конечной точки выступало определение изменений показателей Лп(а) от исходного уровня в процентах к 6-му месяцу лечения препаратом. Были получены следующие результаты: снижение Лп(а) по сравнению с исходным в среднем составило 35 % (при дозе препарат 20 мг каждые 4 недели), 56 % (при дозе препарата 40 мг каждые 4 недели), 58 % (при дозе препарата 20 мг каждые 2 недели), 72 % (при дозе препарата 60 мг каждые 2 недели) и 80 % (при дозе препарата 20 мг каждую неделю) [24].

В некоторых исследованиях все же удалось выявить побочные эффекты применения пелакарсена, наиболее частыми из которых являлись эритема в месте инъекции, миалгия, гриппоподобный синдром, инфекции мочевыводящих путей. Нежелательные явления не зависели от используемой дозы [24].

Особое значение будут иметь результаты III фазы продолжающегося в настоящий момент рандомизированного клинического исследования HORIZON с участием 8323 человек, начатое в декабре 2019 года с целью изучения Лп(а) и оценки клинической пользы снижения Лп(а) с точки зрения основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Терапия заключается в применении пелакарсена в виде ежемесячных подкожных инъекций дозой 80 мг в течение 4–5 лет. Исследование завершится предположительно в мае 2025 года [21].

В настоящий момент пелакарсен является достаточно хорошо изученным лекарственным препаратом, снижающим Лп(а), среди многих новых вмешательств, который демонстрирует высокую эффективность в снижении гиперлипотеинемии, но препарат в России пока не зарегистрирован.

Препарат мипомерсен также относится к антисмысловым олигонуклеотидам второго поколения, по структуре состоящий примерно из 20 пар азотистых оснований. Механизм действия схож с пелакарсеном, но направлен на ингибирование мРНК аполипопротеина В-100, связываясь с ней по принципу комплементарности и тем самым вызывая нарушение трансляции белка. Введение препарата

также осуществляется путем подкожной инъекции. Согласно исследованиям мипомерсен снижает выработку ХС-ЛПНП, холестерина липопротеина очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и Лп(а) [25]. Так, по последним данным было выявлено среднее снижение уровня ЛПНП на 26 %. Препарат был одобрен в 2013 году FDA США, но Европейское агентство на сегодняшний день не одобрило данный препарат, в России он также не зарегистрирован [26].

В мире было проведено несколько исследований по изучению мипомерсена у пациентов, страдающих гиперхолестеринемией средней и тяжелой степени. Исследование, проводимое McGowan M.P. et al., оценивало эффект мипомерсена у 39 взрослых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца и тяжелой гиперхолестеринемией. Препарат использовался в дозе 200 мг путем подкожных инъекций. По результатам исследования снижение уровня ХС-ЛПНП составило 36 %, а Лп(а) — 33 % по сравнению с исходным уровнем. Среди побочных эффектов чаще всего были зарегистрированы реакция в месте инъекции (90 %), повышение сывороточных аланинаминотрансфераз (АЛТ) на 21 % и аспаратаминотрансфераз (АСТ) на 13 %, а также развитие стеатоза (13 %) [25].

Исследование Watts G.F. et al., также изучавшее эффективность мипомерсена, включало в себя 157 пациентов, обладающих уровнем ЛПНП более 100 мг/дЛ и ишемической болезнью сердца. Препарат также применялся в дозе 200 мг в течение 26 недель с последующим наблюдением в течение 24 недель. В результате снижения уровня ХС-ЛПНП ниже 100 мг/дЛ удалось достичь у 76 % пациентов, аполипопротеина В (АпоВ) в среднем 38 %, Лп(а) — 24 %. Побочные эффекты были аналогичными предыдущему исследованию. К сожалению, мипомерсен обладает ограниченной безопасностью [26]. По этой причине необходимо и дальше проводить исследования с целью изучения соотношения эффективности и безопасности препарата.

Ингибиторы фермента АТФ-цитратлиазы

Поиски новых препаратов гиполипидемической терапии привели к созданию нового лекарствен-

ного средства — бемпедоевой кислоты (8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадекандиоиевая кислота), представляющей собой длинноцепочечную молекулу тетраметилзамещенной кетодиацетидной кислоты с особым механизмом действия в виде ингибирования синтетических реакций холестерина путем инактивации фермента АТФ-цитратлиаза, вступающей в каскад производства холестерина ранее гидрокси-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) [27]. Точка приложения препарата схематично представлена на рисунке 1.

Отличительной особенностью данного препарата является тот факт, что он является пролекарством, и свое воздействие на соответствующие ферменты бемпедоевая кислота способна оказать только в клетках, которые обладают способностью превратить ее в активную форму за счет фермента ацетилсинтетазы-1, потому ее работа реализуется преимущественно в гепатоцитах. Ввиду малого количества ацетилсинтетазы-1 в поперечнополосатой мускулатуре такой неприятный побочный эффект, как миотоксичность, практически не встречался [28].

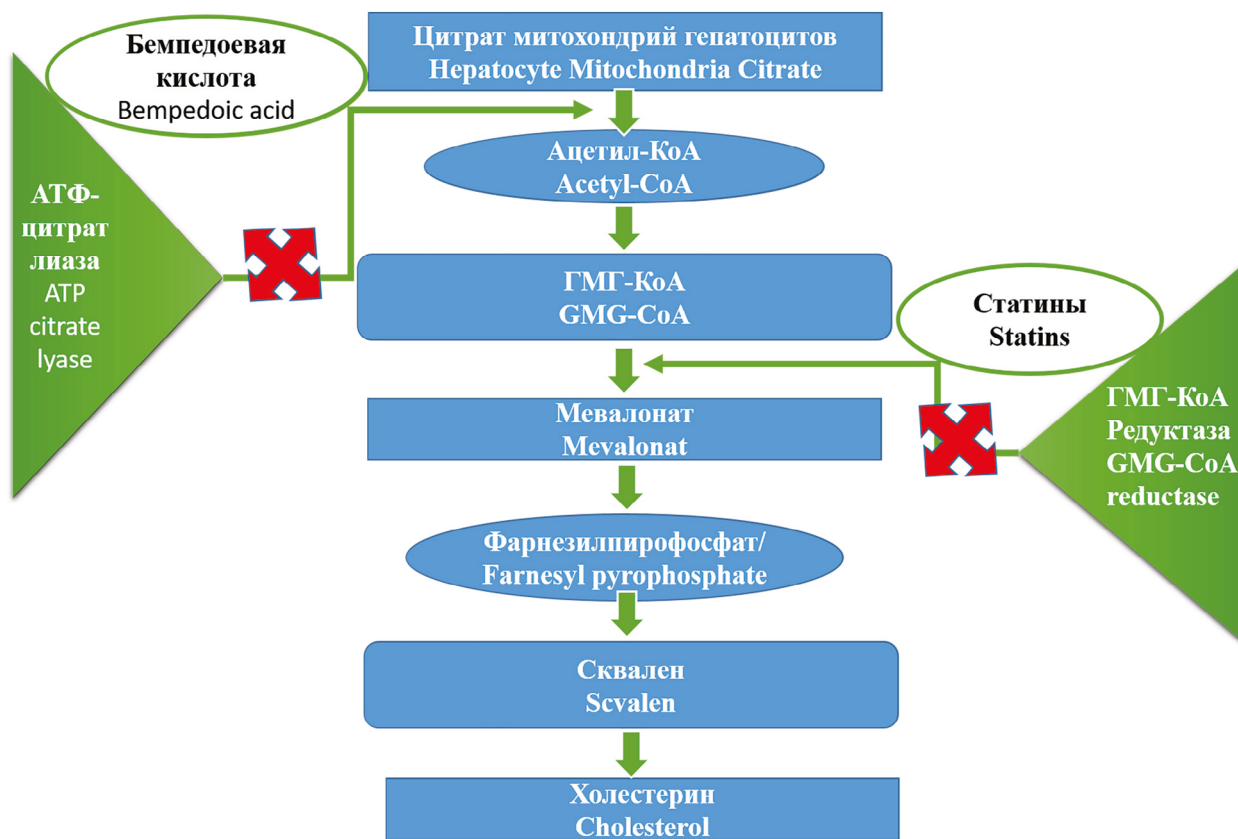


Рис. 1. Схема ингибирования синтеза холестерина бемпедоевой кислотой

Бемпедоевая кислота блокирует действие фермента АТФ-цитратлиаза, что препятствует превращению цитрата в ацетил-КоА, тем самым ингибируя синтез холестерина. Для сравнения: статины включаются в ингибирование синтеза холестерина несколько позже

Fig.1. The Scheme of cholesterol synthesis inhibiting by bempedoic acid

Bempedoic acid blocks the action of the enzyme ATP citrate lyase, which prevents the conversion of citrate to acetyl-CoA that inhibits cholesterol synthesis. By comparison, statins are involved in inhibiting of cholesterol synthesis a little bit later

Бемпедоевая кислота была одобрена FDA в феврале 2020 года с целью лечения взрослых, страдающих гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Помимо этого бемпедоевая кислота одобрена к применению на территории Европейского Союза в качестве терапии для пациентов, которым противопоказаны статины. В России данный препарат пока не зарегистрирован. Молекулы бемпедоевой кислоты имеют небольшой размер и потому быстро адсорбируются в кишечнике, что обеспечивает высокую биодоступность препарата. Ингибитор АТФ-цитратлиазы и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы характеризуются использованием различных рецепторов для проникновения в гепатоциты, поэтому существует мнение, что бемпедоевая кислота не препятствует конкурентному поглощению статинов в печени [29].

Испытания первой фазы нового препарата показали хороший результат, продемонстрировав высокую безопасность и переносимость бемпедоевой кислоты на 53-х пациентах, страдающих дислипидемией (средний уровень триглицеридов (ТГ)) 100–350 мг/дЛ, ХС-ЛПНП 126,7 мг/дЛ). Терапия проводилась с применением повышенной дозы препарата до 120 мг в сутки. Наблюдалось снижение уровня ХС-ЛПНП на 17 % при средней дозе в 100 мг в сутки. А исследование фазы 1 проводилось с участием здоровых пациентов в количестве 24-х человек, которые принимали препарат с увеличением дозы (140, 180, 220 мг в сутки). Снижение уровня ХС-ЛПНП составляло 36 % в сравнении с плацебо. В данном исследовании не наблюдалось серьезных побочных эффектов [30].

Исследование II фазы, проводимое Lalwani N.D. с коллегами, проводилось с участием пациентов, страдающих гиперхолестеринемией. Оно было направлено на оценку эффекта бемпедоевой кислоты при ее добавлении к высокоинтенсивной терапии аторвастатином. Доза аторвастатина составляла 80 мг в течение 4 недель, далее инициировано получение 180 мг бемпедоевой кислоты ежедневно. Снижение уровня ХС-ЛПНП в среднем составило дополнительно 22 % в случае использования бемпедоевой кислоты, при этом наблюдалось

снижение апопротеина В на 15 % и С-реактивного белка на 44 %. Было сделано заключение о наличии противовоспалительного эффекта у препаратов бемпедоевой кислоты [27, 31].

С целью оценки эффективности и безопасности применения бемпедоевой кислоты были организованы такие исследования, как CLEAR Tranquility, CLEAR Serenity, CLEAR Wisdom, CLEAR Harmony, а исследование CLEAR OUTCAME фокусируется на оценке сердечно-сосудистых исходов на фоне терапии данным препаратом [32].

Исследование CLEAR Tranquility проводилось с применением комбинированной терапии на основе бемпедоевой кислоты в дозе 180 мг/сут и эзетимиба в дозе 10 мг в сутки в течение 12 недель, в исследовании участвовали пациенты с гиперлипидемией и непереносимостью статинов в анамнезе. По результатам данного клинического испытания использованная терапия привела к снижению уровня ХС-ЛПНП на 28,5 %, а С-реактивного белка — на 33 % к 12-й неделе исследования. Но, к сожалению, были отмечены побочные эффекты в виде повышения показателей мочевого кислоты в крови (7,7 %), частой головной боли (4,4 %) и миалгии (3,3 %) [32, 33].

Медиана наблюдения в исследовании CLEAR Harmony была более длительной и составила 24 недели. Количество включенных пациентов составило 2230, в анамнезе у всех атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, а также гетерозиготная гиперхолестеринемия; 1488 из них принимали бемпедоевую кислоту, 742 пациента — плацебо. Исследуемый препарат снизил уровень ХС-ЛПНП на 18,1 % к 12-й неделе, на 16,1 % к 24-й неделе исследования. Нежелательные явления, проявляющиеся в виде назофарингита, миалгии, инфекции мочевыводящих путей и инфекции верхних дыхательных путей, были зарегистрированы в 78,5 % случаев на фоне терапии бемпедоевой кислоты [27, 33].

Таким образом, бемпедоевая кислота представляет собой новый многообещающий гиполипидемический препарат, однако необходимо провести длительные контролируемые клинические испытания его безопасности и эффективности как

в монотерапии, так и в комбинации с другими липидснижающими средствами.

Микросомальные ингибиторы белка переноса триглицеридов

Следующей перспективной разработкой в области липидснижающей терапии является препарат ломитапид, синтезированный Aegerion Pharmaceuticals в 2005 году и одобренный Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами в США, а также Европейским агентством по лекарственным средствам после получения результатов исследования III фазы по лечению гомозиготной гиперхолестеринемии и семейной хиломикронемии. Фармакодинамика препарата связана со способностью микросомального белка переноса триглицеридов к модуляции количества частиц, содержащих аполипопротеин В, с последующим торможением их высвобождения [34]. Препараты группы микросомальных ингибиторов белка переноса триглицеридов способны к прямому связыванию с особым транспортным белком в эндоплазматической сети гепатоцитов и энтероцитов, что впоследствии ингибирует сборку атерогенных липопротеинов низкой, очень низкой и промежуточной плотности, а также хиломикрон, и приводит к снижению уровня атерогенных липопротеинов [35].

Ломитапида мезилат представляет собой пероральный препарат данной группы лекарственных средств, который способен предотвратить накопление аполипопротеин В — содержащих липопротеинов. По имеющимся данным, ломитапид может снижать уровень ХС-ЛПНП в среднем на 50,0–76,6 %, однако данное снижение сопровождается усилением гепатотоксичности и прогрессированием стеатоза печени за счет нарушения липидного обмена, которое инициируется совместно с приемом препарата [36].

На данный момент ломитапид является препаратом, который можно назначить как дополнение к гиполипидемической терапии или диете с низким содержанием жиров (менее 20 %) у пациентов, страдающих гомозиготной гиперхолестеринемией [37]. При этом пациентам получающим данный препарат, необходимо ежедневно принимать перорально

особые биологически активные добавки с целью предотвращения негативного влияния ломитапида на липидный обмен: 400 МЕ витамина Е, 110 мг эйкозапентаеновой кислоты, 200 мг линолевой кислоты, 80 мг докозагексановой кислоты и 210 мг альфа-линолевой кислоты в день [37].

Пилотное открытое исследование III фазы, проводимое Dirk J. Blom et al., с целью оценки эффекта ломитапида при лечении гомозиготой гиперхолестеринемии у 29 пациентов проводилось с увеличением дозы препарата до максимально переносимой. В течение всего исследования участники придерживались специальной диеты с содержанием жира менее 20 %. В течение 26-ти недель препарат снизил уровень ХС-ЛПНП в среднем на 50 %, а апопротеина В — на 39 %, подобные результаты сохранялись в течение запланированных 78 недель. В целом уровень ХС-ЛПНП был снижен на 38 % от исходного. Однако было зафиксировано множество побочных эффектов со стороны пищеварительной системы: диарея, диспепсия, тошнота и рвота [38].

После первых успешных испытаний нового препарата было решено провести расширенное исследование с медианой наблюдения уже 294 недели. В нем приняли участие пациенты с гомозиготной гиперхолестеринемией, которые уже участвовали в основном исследовании в течение всех 78 недель. В более углубленном исследовании приняли участие лишь 19 пациентов. По результатам исследования у всех участников был достигнут целевой уровень ХС-ЛПНП в 100 мг/дЛ и 70 мг/дЛ. Помимо этого были получены данные о долгосрочных побочных эффектах препарата в отношении желудочно-кишечного тракта: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, а также зафиксированы повышения уровня печеночных трансаминаз выше верхней границы нормы, которые отмечались чаще в случае одновременного приема с препаратами, метаболизм которых был связан с цитохромом P4503A4 [34, 38].

Подводя итог вышесказанному, ломитапид показал эффективность в нескольких заслуживающих внимания исследованиях, между тем его применение связано с рядом побочных эффектов и особенно-

стей приема, что накладывает ограничение на его применение.

Ингибиторы ANGPTL3

Поиски точек приложения для новых гиполипидемических препаратов продолжают. Другим инновационным механизмом действия является ингибирование ангиопоэтиноподобных белков (ANGPTLs), относящихся к семейству факторов роста эндотелия сосудов, которые включают в себя от 1 до 8 элементов полипептидных цепей, различающихся особенностями тканевой экспрессии и регуляции, а также возможностью гормональной регуляции. Так, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL8 играют важную роль в метаболизме липопротеинов, богатых триглицеридами, осуществляя ингибирование активности липопротеиновой липазы и дальнейшее снижение уровня холестерина [39].

За последние 10 лет было доказано, что дефицит ANGPTL3 способен предотвращать развитие ишемической болезни. Подтверждение этому можно найти в результатах исследования DiscovEHR human genetics study. В ходе исследования были выполнены тестирования ассоциации вариантов потери функции ANGPTL3 с медианными уровнями липидов и ишемической болезнью сердца у 13 102 участников. Согласно результатам у пациентов, являющихся носителями генотипов нарушения функции ANGPTL3, средний показатель триглицеридов и ХС ЛПНП, в отличие от пациентов с нормальной функцией ANGPTL3, были ниже на 27 % и 9 % соответственно [41].

В исследовании, проводимом командой Sun T. et al. Медицинской школы Шайнхайского университета в Китае с участием 305 пациентов, применялась диагностическая коронароангиография и оценка уровней ANGPTL3 и ANGPTL4 в сыворотке крови участников. По результатам исследования был сделан вывод, что высокий показатель ANGPTL3 и низкий ANGPTL4 имеет статистически значимую связь с развитием и прогрессированием атеросклероза. При этом ANGPTL3 ассоциирован с тяжелым атеросклерозом коронарных сосудов: концентрация ANGPTL3 в сыворотке крови были выше, а ANGPTL4 ниже в группе пациентов со стенозом коронарных

сосудов более 10 %. В группе пациентов с артериальной гипертензией также наблюдались низкие показатели ANGPTL4. Помимо этого, был сделан вывод, что показатели ANGPTL3 положительно связаны с возрастом, в то время как ANGPTL4 имела отрицательную связь с возрастом [39].

Исследование Sadewasser A. et al. проводилось с участием трех лиц с полным дефицитом ANGPTL3 вследствие мутации, инактивирующей ангиопоэтин-подобный ген 3; а также трех родственников первой степени без мутации. Был сделан вывод о коронарном показателе кальция, равному 0 единиц Агатстона, и полном отсутствии атеросклеротических бляшек у носителей мутации. Помимо этого, согласно результатам исследования гетерозиготные носители мутации LOF ANGPTL3 продемонстрировали более низкий уровень ХС-ЛПНП (на 12 %) и ТГ (на 17 %) по сравнению с участниками без мутации [39, 41].

Новый препарат эвинокумаб, синтезированный компанией Regeneron Pharmaceuticals Inc, представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, которое ингибирует ANGPTL3, в результате чего повышается активность фермента липопротеиновой липазы и, соответственно, снижается уровень общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПНП. Препарат был одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США в феврале 2021 года и Европейским агентством по лекарственным средствам в июне 2021 года. На данный момент препарат используется в странах западной Европы и Америки для лечения взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Эвинокумаб применяется в дозе 15 мг/кг в виде внутривенных инфузий в течение одного часа один раз в месяц [42].

Первая фаза клинических испытаний, проводимых командой Zahid Ahmad et al., с участием 56 пациентов с уровнем ТГ более 150 мг/дл. Наблюдалось дозозависимое снижение ТГ: максимальное снижение на 76,9 % наблюдалось в дозе 10 мг/кг уже на 3-й день и 20 мг/кг на 83,1 % на 2-й день. Среди наиболее часто встречающихся побочных эффектов были отмечены головная боль (42,9 %) и тошнота (13 %), повышение уровня трансаминаз,

а также учащение случаев заболевания вирусными инфекциями верхних дыхательных путей [43].

Продолжение клинических испытаний проводилось в исследовательском центре США с участием 96 пациентов. Изучался режим дозирования эвинокумаба: 300 мг однократно (когорта 1) или 5 мг/кг внутривенно один раз в течение 2-х недель (когорта 2), 15 мг/кг внутривенно в течение двух доз за 4 недели (когорта 3) или 300 мг однократно в неделю в течение восьми недель (когорта 4). По результатам исследования, уровень ХС-ЛПНП быстро снижался, начиная с третьего дня терапии и продолжал идти вниз до восьмой недели, что в среднем дало результат 18,2–33,6 % [39, 43].

Таким образом, эвинокумаб показал себя перспективным средством для дальнейших испытаний, его исследования все еще продолжаются в научных центрах многих регионов мира.

Терапевтический аферез

Аферез липопротеинов — радикальная гипополидеммическая процедура, представляющая собой полуинвазивный и длительный способ терапии, применяемый при тяжелых семейных гиперхолестеринемиях, основанный на избирательном удалении липопротеинов из сыворотки крови [44,45]. Впервые данный метод терапии был применен в 1952 году с целью лечения пациента, страдающего множественной миеломой. С помощью терапевтического афереза под действием силы тяжести были отделены эритроциты с последующим их возвратом пациенту и утилизацией плазмы [46]. Использование афереза для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии было впервые описано в 1975 году, а в 1980 году Кингом М.Е. был опубликован первый отчет о применении длительного плазмофереза у двух детей, страдающих гиперхолестеринемией, что подтвердило возможность длительного безопасного применения афереза [44,46]. На данный момент аферез применяется для лечения при очень высоких показателях липидного обмена на фоне гомозиготной или сложной гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у детей и взрослых. Показания

к аферезу различаются в зависимости от страны. Например, в США показанием для проведения данной процедуры является наличие гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, а также другие формы гиперхолестеринемии с уровнями ХС-ЛПНП > 300 мг/дл без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или > 200 мг/дл с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В Германии возможно проведение афереза при повышенном уровне ХС-ЛПНП на фоне тяжелой гиперхолестеринемии, если, несмотря на максимальную диетическую и адекватную медикаментозную терапию, уровень холестерина ХС-ЛПНП в течение 12 месяцев не снижается до целевых показателей. По данным обзора последних исследований Parhofer K.G. был сделан вывод, что снижение уровня ХС-ЛПНП, апо В и Лп(а) за один сеанс терапевтического афереза может достигать в среднем на 65 % [44, 45].

Аферез рекомендуется начинать в раннем возрасте и проводить регулярно с целью получения желаемого результата лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Сейчас роль афереза несколько снизилась в связи с интенсивной разработкой более мощных и разнообразных препаратов для перорального приема с целью лечения гиперхолестеринемии, но все же он играет значимую роль в терапии больных семейными формами гиперхолестеринемии [46].

Выводы

В ходе анализа литературных данных о новейших подходах к гипополидеммической терапии, можно сделать вывод о том, что статины все еще представляют собой основной класс лекарственных препаратов, применяемых при нарушениях липидного обмена, однако в некоторых случаях их использование не позволяет достичь целевых показателей липопротеинов. В таком случае следует рассмотреть использование комбинированной гипополидеммической терапии с эзетимибом, иPCSK9, двойная или тройная схемы зарекомендовали себя высокоэффективными и безопасными. В настоящее время проводится большое количество клинических испытаний, направленных на изучение новых клас-

сов гиполипидемических препаратов, но вопрос их безопасности по-прежнему остается открытым. Оптимизация гиполипидемической терапии позволит увеличить ее эффективность, повысить приверженность к лечению, а также улучшить качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца за счет снижения рисков сердечно-сосудистых осложнений.

Библиографический список

1. *Chilbert M.R., VanDuyn D., Salah S., Clark C.M., Ma Q.* Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights // *Drug Des. Devel. Ther.* 2022. № 16. С. 2177–2186. doi: 10.2147/DDDT.S332352
2. *Lee S.A., Kim W., Hong T.J., Ahn Y., Kim M.H., Hong S.J., Kim B.S., Kim S.Y., Chae I.H., Kim B.J., Rhee M.Y., Shin J.H., Kang T.S., Cho J.M., Kim J.S., Lee C.W.* Effects of Fixed-dose Combination of Low-intensity Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Moderate-intensity Rosuvastatin Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study // *Clin Ther.* 2021. V. 43. № 9. P. 1573–1589. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.07.016
3. *Объедкова Н.Ю., Маль Г.С., Селихова Е.М., Объедков Е.Г.* Прогрессирование гиперлипидемии как результат перенесенной новой коронавирусной инфекции у больных ишемической болезнью сердца // *Innova*. 2023. № 31. С. 59–62.
4. *Медведева Е.А., Григоренко Е.А., Митьковская Н.П.* Инновационная гиполипидемическая терапия: опыт применения инклизирана в Республике Беларусь // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т. 28. № 4. С. 5417. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5417
5. *Diaz R., Li QH, Bhatt D.L., Bittner V.A., Vaccara-Dinet M.T., Goodman S.G., Jukema J.W., Kimura T., Parkhomenko A., Pordy R., Reiner Ž., Roe M.T., Szarek M., Tse H.F., White H.D., Zahger D., Zeiher A.M., Schwartz G.G., Steg P.G.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators.* Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021. V. 28. № 1. P. 33–43. doi: 10.1177/2047487320941987
6. *Jukema J.W., Szarek M., Zijlstra L.E., de Silva H.A., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R., Edelberg J.M., Goodman S.G., Hanotin C., Harrington R.A., Karpov Y., Moryusef A., Pordy R., Prieto J.C., Roe M.T., White H.D., Zeiher A.M., Schwartz G.G., Steg P.G.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators.* Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. V. 74. № 9. P. 1167–1176. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.013
7. *Räber L., Ueki Y., Otsuka T., Losdat S., Häner J.D., Lonborg J., Fahrni G., Iglesias J.F., van Geuns R.J., Ondracek A.S., Radu Juul Jensen M.D., Zanchin C., Stortrecky S., Spirk D., Siontis G.C.M., Saleh L., Matter C.M., Daemen J., Mach F., Heg D., Windecker S., Engström T., Lang I.M., Koskinas K.C.; PACMAN-AMI collaborators.* Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2022. № 10;327(18). P. 1771–1781. doi: 10.1001/jama.2022.5218
8. *Pérez de Isla L., Díaz-Díaz J.L., Romero M.J., Muñoz-Grijalvo O., Mediavilla J.D., Argüeso R., Sánchez Muñoz-Torrero J.F., Rubio P., Álvarez-Baños P., Ponte P., Mañas D., Suárez Gutiérrez L., Cepeda J.M., Casañas M., Fuentes F., Guijarro C., Ángel Barba M., Saltijeral Cerezo A., Padró T., Mata P.; SAFEHEART Study Group.* Alirocumab and Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Patients with Familial Hypercholesterolemia: The ARCHITECT Study // *Circulation*. 2023. V. 147. № 19. P. 1436–1443. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062557
9. *Henry P., Cariou B., Farnier M., Lakhdari S.L., Detournay B.* Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in a real-life setting in France: Insights from the ODYSSEY APPRISE study // *Arch Cardiovasc Dis*. 2023. V. 116. № 1. P. 3–8. doi: 10.1016/j.acvd.2022.10.004
10. *Сопенко И.В., Расова С.А., Семенихина П.А., Уланова Т.В.* Современные аспекты гиполипидемической терапии: безопасность и эффективность // *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2021. № (6–3(74)). С. 102–110. EDN: IVАНТТ
11. *Шикалева А.А., Максимов М.Л., Киселева Н.М.* Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) в лечении дислипидемии // *Медицинский совет*. 2020. № 21. С. 12–18. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-12-18
12. *Raal F.J., Kallend D., Ray K.K., Turner T., Koenig W., Wright R.S., Wijngaard P.L.J., Curcio D., Jaros M.J., Leiter L.A., Kastelein J.J.P.; ORION-9 Investigators.* Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. № 16. P. 1520–1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805
13. *Ennezat P.V., Guerbaai R.A., Maréchaux S., Le Jemtel T.H., François P.* Extent of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction and All-cause and Cardiovascular Mortality Benefit: A Systematic Review and Meta-analysis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2023. V. 81. N 1. P. 35–44. doi: 10.1097/FJC.0000000000001345
14. *Кудина Е.В., Самкова И.А., Ларина В.Н.* Гиполипидемическая терапия: доказанная эффективность и новые перспективы // *Consilium Medicum*. 2020. V. 22. № 10. P. 55–60. doi.org/10.26442/20751753.2020.10.200292
15. *Ray K.K., Troquay R.P.T., Visseren F.L.J., Leiter L.A., Scott Wright R., Vikarunnessa S., Talloczy Z., Zang X., Maheux P., Lesogor A., Landmesser U.* Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023. V. 11. № 2. P. 109–119. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9
16. *Ray K.K., Kallend D., Leiter L.A., Raal F.J., Koenig W., Jaros M.J., Schwartz G.G., Landmesser U., Garcia Conde L., Wright R.S.; ORION-11 Investigators.* Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial // *Eur. Heart J.* 2022. V. 43. № 48. P. 5047–5057. doi: 10.1093/eurheartj/ehac615
17. *Reijman M.D., Schweizer A., Peterson A.L.H., Bruckert E., Stratz C., Defesche J.C., Hegele R.A., Wiegman A.* Rationale and

- design of two trials assessing the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in adolescents with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolaemia // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2022. V. 29. № 9. P. 1361–1368. doi: 10.1093/eurjpc/zwac025
18. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии // *Российский кардиологический журнал.* 2022. Vol. 27. № 11. P. 5271. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5271
19. Grześk G., Dorota B., Wołowiec E., Wołowiec A., Osiak J., Kozakiewicz M., Banach J. Safety of PCSK9 inhibitors // *Biomed Pharmacother.* 2022. V. 156. P. 113957. doi: 10.1016/j.biopha.2022
20. Sosnowska B., Surma S., Banach M. Targeted Treatment against Lipoprotein (a): The Coming Breakthrough in Lipid Lowering Therapy // *Pharmaceuticals (Basel).* 2022. V. 15. № 12. P. 1573. doi: 10.3390/ph15121573
21. Kosmas C.E., Bousvarou M.D., Papakonstantinou E.J., Tsamoulis D., Koulopoulos A., Echavarría Uceta R., Guzman E., Rallidis L.S. Novel Pharmacological Therapies for the Management of Hyperlipoproteinemia(a) // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 17. P. 13622. doi: 10.3390/ijms241713622
22. Korneva V.A., Kuznetsova T.Y., Julius U. Modern Approaches to Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Consequences for Cardiovascular Diseases // *Biomedicines.* 2021. V. 9. № 9. P. 1271. doi: 10.3390/biomedicines9091271
23. Chan D.C., Watts G.F. The Promise of PCSK9 and Lipoprotein(a) as Targets for Gene Silencing Therapies // *Clin. Ther.* 2023. V. S0149–2918(23)00258–8. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.07.008
24. Tsimikas S., Karwatowska-Prokopczuk E., Gouni-Berthold I., Tardif J.C., Baum S.J., Steinhagen-Thiessen E., Shapiro M.D., Stroes E.S., Moriarty P.M., Nordestgaard B.G., Xia S., Guerriero J., Viney N.J., O’Dea L., Witztum J.L.; AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. № 3. P. 244–255. doi: 10.1056/NEJMoa1905239
25. Chambergo-Michilot D., Alur A., Kulkarni S., Agarwala A. Mipomersen in Familial Hypercholesterolemia: An Update on Health-Related Quality of Life and Patient-Reported Outcomes // *Vasc. Health Risk Manag.* 2022. V. 18. P. 73–80. doi: 10.2147/VHRM.S191965
26. Nurmohamed N.S., Navar A.M., Kastelein J.J.P. New and Emerging Therapies for Reduction of LDL-Cholesterol and Apolipoprotein B: JACC Focus Seminar 1/4 // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. V. 77. № 12. P. 1564–1575. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.079
27. Tummala R., Gupta M., Devanabanda A.R., Bandyopadhyay D., Aronow W.S., Ray K.K., Mamas M., Ghosh R.K. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis // *Ann. Med.* 2022. V. 54. № 1. P. 1287–1296. doi: 10.1080/07853890.2022.2059559
28. Ruscica M., Sirtori C.R., Carugo S., Banach M., Corsini A. Bempedoic Acid: for Whom and When // *Curr Atheroscler Rep.* 2022. V. 24. № 10. P. 791–801. doi: 10.1007/s11883-022-01054-2
29. Jialal I, Ramakrishnan N. Bempedoic acid: a novel oral LDL-cholesterol lowering agent. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2022. V. 14. № 2. P. 84–89. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35619668/>
30. Ballantyne C.M., Bays H., Catapano A.L., Goldberg A., Ray K.K., Saseen J.J. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice // *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021. V. 35. № 4. P. 853–864. doi: 10.1007/s10557-021-07147-5
31. Cicero A.F.G., Fogacci F., Hernandez A.V., Banach M., Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis // *PLoS Med.* 2020. V. 17. № 7. P. e1003121. doi: 10.1371/journal.pmed.1003121
32. Ray K.K., Bays H.E., Catapano A.L., Lalwani N.D., Bloedon L.T., Sterling L.R., Robinson P.L., Ballantyne C.M. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol // *N. Engl. J. Med.* 2019. V. 380. № 11. P. 1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917
33. Stefanutti C. Lomitapide-a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020. V. 22. № 8. P. 38. doi: 10.1007/s11883-020-00858-4
34. Zheng Y., Hu Y., Han Z., Yan F., Zhang S., Yang Z., Zhao F., Li L., Fan J., Wang R., Luo Y. Lomitapide ameliorates middle cerebral artery occlusion-induced cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting neuronal autophagy and inhibiting microglial migration // *CNS Neurosci. Ther.* 2022. V. 28. № 12. P. 2183–2194. doi: 10.1111/cns.13961
35. Larrey D., D’Erasmus L., O’Brien S., Arca M.; Italian Working Group on Lomitapide. Long-term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia // *Liver Int.* 2023. V. 43. № 2. P. 413–423. doi: 10.1111/liv.15497
36. Cefalù A.B., D’Erasmus L., Iannuzzo G., Noto D., Giammanco A., Montali A., Zambon A., Forte F., Suppressa P., Giannini S., Barbagallo C.M., Ganci A., Nardi E., Vernuccio F., Caldarella R., Ciaccio M., Arca M., Averna M. Efficacy and safety of lomitapide in familial chylomicronaemia syndrome // *Atherosclerosis.* 2022. V. 359. P. 13–19. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.08.017
37. D’Erasmus L., Bini S., Arca M. Rare Treatments for Rare Dyslipidemias: New Perspectives in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) and Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021. V. 23. № 11. P. 65. doi: 10.1007/s11883-021-00967-8
38. Sosnowska B., Adach W., Surma S., Rosenson R.S., Banach M. Evinacumab, an ANGPTL3 Inhibitor, in the Treatment of Dyslipidemia // *J. Clin. Med.* 2022. V. 12. № 1. P. 168. doi: 10.3390/jcm12010168
39. Deng M., Kutrolli E., Sadewasser A., Michel S., Joibari M.M., Jaschinski F., Olivecrona G., Nilsson S.K., Kersten S. ANGPTL4 silencing via antisense oligonucleotides reduces plasma triglycerides and glucose in mice without causing lymphadenopathy // *J. Lipid Res.* 2022. V. 63. № 7. P. 100237. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100237
40. Sun T., Zhan W., Wei L., Xu Z., Fan L., Zhuo Y., Wang C., Zhang J. Circulating ANGPTL3 and ANGPTL4 levels predict coronary

artery atherosclerosis severity // *Lipids Health Dis*. 2021. V. 20. № 1 P. 154. doi: 10.1186/s12944-021-01580-z

41. Chen R., Lin S., Chen X. The promising novel therapies for familial hypercholesterolemia // *J. Clin. Lab. Anal*. 2022. V. 36. № 7. P. e24552. doi: 10.1002/jcla.24552

42. Ahmad Z., Banerjee P., Hamon S., Chan K.C., Bouzelmat A., Sasiela W.J., Pordy R., Mellis S., Dansky H., Gipe D.A., Dunbar R.L. Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia // *Circulation*. 2019. V. 140. № 6. P. 470–486. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039107

43. Harada-Shiba M., Ali S., Gipe D.A., Gasparino E., Son V., Zhang Y., Pordy R., Catapano A.L. A randomized study investigating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of evinacumab, an ANGPTL3 inhibitor, in healthy Japanese and Caucasian subjects // *Atherosclerosis*. 2020. V. 314. P. 33–40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.013

44. Parhofer K.G. Apheresis: What Should a Clinician Know? // *Curr Atheroscler Rep*. 2023. V. 25. № 3. P. 77–83. doi: 10.1007/s11883-023-01081-7

45. Kayikcioglu M. LDL Apheresis and Lp (a) Apheresis: A Clinician's Perspective // *Curr. Atheroscler. Rep*. 2021. V. 23. № 4. P. 15. doi: 10.1007/s11883-021-00911-w

46. Taylan C., Weber L.T. An update on lipid apheresis for familial hypercholesterolemia // *Pediatr Nephrol*. 2023. V. 38. № 2. P. 371–382. doi: 10.1007/s00467-022-05541-1

References

1. Chilbert MR, VanDuyn D, Salah S, Clark CM, Ma Q. Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:2177–2186. doi: 10.2147/DDDT.S332352

2. Lee SA, Kim W, Hong TJ, Ahn Y, Kim MH, Hong SJ, Kim BS, Kim SY, Chae IH, Kim BJ, Rhee MY, Shin JH, Kang TS, Cho JM, Kim JS, Lee CW. Effects of Fixed-dose Combination of Low-intensity Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Moderate-intensity Rosuvastatin Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study. *Clin Ther*. 2021;43(9):1573–1589. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.07.016

3. Ob'edkova NYu, Mal' GS, Selihova EM, Ob'edkov EG. Progression of hyperlipidemia as a result of a new coronavirus infection in patients with coronary heart disease. *Innova*. 2023;(31):59–62. (In Russian).

4. Medvedeva EA, Grigorenko EA, Mitkovskaya NP. Innovative lipid-lowering therapy: experience of inclisiran use in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5417. (In Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5417

5. Diaz R, Li QH, Bhatt DL, Bittner VA, Baccara-Dinet MT, Goodman SG, Jukema JW, Kimura T, Parkhomenko A, Pordy R, Reiner Ž, Roe MT, Szarek M, Tse HF, White HD, Zahger D, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab:

insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(1):33–43. doi: 10.1177/2047487320941987

6. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Karpov Y, Moryusef A., Pordy R, Prieto JC, Roe MT, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1167–1176. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.013

7. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, Fahrni G, Iglesias JF, van Geuns RJ, Ondracek AS, Radu Juul Jensen MD, Zanchin C, Stortecky S, Spirk D, Siontis GCM, Saleh L, Matter CM, Daemen J, Mach F, Heg D, Windecker S, Engström T, Lang IM, Koskinas KC; PACMAN-AMI collaborators. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;10:327(18):1771–1781. doi: 10.1001/jama.2022.5218

8. Pérez de Isla L, Díaz-Díaz JL, Romero MJ, Muñoz-Grijalvo O, Mediavilla JD, Argüeso R, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Rubio P, Álvarez-Baños P, Ponte P, Mañas D, Suárez Gutiérrez L, Cepeda JM, Casañas M, Fuentes F, Guijarro C, Ángel Barba M, Saltijeral Cerezo A, Padró T, Mata P; SAFEHEART Study Group. Alirocumab and Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Patients with Familial Hypercholesterolemia: The ARCHITECT Study. *Circulation*. 2023;147(19):1436–1443. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062557

9. Henry P, Cariou B, Farnier M, Lakhdari SL, Detournay B. Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in a real-life setting in France: Insights from the ODYSSEY APPRISE study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2023;116(1):3–8. doi: 10.1016/j.acvd.2022.10.004

10. Sopenko IV, Rasova SA, Semenikhina PA, Ulanova TV. Modern aspects of hypolipidemic therapy: safety and efficiency. *IScience*. 2021;(6–3(74));102–110 (In Russian).

11. Shikaleva AA, Maximov ML, Kiseleva NM. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of dyslipidemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):12–18. (In Russian) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-12-18

12. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520–1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805

13. Ennezat PV, Guerbaai RA, Maréchaux S, Le Jemtel TH, François P. Extent of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction and All-cause and Cardiovascular Mortality Benefit: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;81(1):35–44. doi: 10.1097/FJC.0000000000001345

14. Kudina EV, Samkova IA, Larina VN. Hypolipidemic therapy: evidence-based effectiveness and new perspectives. *Consilium Medicum*. 2020;22(10): 55–60. (In Russian). doi.org/10.26442/20751753.2020.10.200292

15. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S, Talloczy Z, Zang X, Maheux P, Lesogor A, Landmesser U. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(2):109–119. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9
16. Ray KK, Kallend D, Leiter LA, Raal FJ, Koenig W, Jaros MJ, Schwartz GG, Landmesser U, Garcia Conde L, Wright RS; ORION-11 Investigators. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *Eur Heart J.* 2022;43(48):5047–5057. doi: 10.1093/eurheartj/ehac615
17. Reijman MD, Schweizer A, Peterson ALH, Bruckert E, Stratz C, Defesche JC, Hegele RA, Wiegman A. Rationale and design of two trials assessing the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in adolescents with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(9):1361–1368. doi: 10.1093/eurjpc/zwac025
18. Zyryanov SK, Butranova OI. New opportunities for lowering low-density lipoprotein cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(11):5271. (In Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5271
19. Grześk G, Dorota B, Wołowiec Ł, Wołowiec A, Osiak J, Kozakiewicz M, Banach J. Safety of PCSK9 inhibitors. *Biomed Pharmacother.* 2022;156:113957. doi: 10.1016/j.biopha.2022
20. Sosnowska B, Surma S, Banach M. Targeted Treatment against Lipoprotein (a): The Coming Breakthrough in Lipid Lowering Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(12):1573. doi: 10.3390/ph15121573
21. Kosmas CE, Bousvarou MD, Papakonstantinou EJ, Tsamoulis D, Koulopoulos A, Echavarria Uceta R, Guzman E, Rallidis LS. Novel Pharmacological Therapies for the Management of Hyperlipoproteinemia(a). *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13622. doi: 10.3390/ijms241713622
22. Korneva VA, Kuznetsova TY, Julius U. Modern Approaches to Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Consequences for Cardiovascular Diseases. *Biomedicines.* 2021;9(9):1271. doi: 10.3390/biomedicines9091271
23. Chan DC, Watts GF. The Promise of PCSK9 and Lipoprotein(a) as Targets for Gene Silencing Therapies. *Clin Ther.* 2023; S0149–2918(23)00258–8. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.07.008
24. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, Shapiro MD, Stroes ES, Moriarty PM, Nordestgaard BG, Xia S, Guerriero J, Viney NJ, O’Dea L, Witztum JL; AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(3):244–255. doi: 10.1056/NEJMoa1905239
25. Chamberg-Michilot D, Alur A, Kulkarni S, Agarwala A. Mipomersen in Familial Hypercholesterolemia: An Update on Health-Related Quality of Life and Patient-Reported Outcomes. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:73–80. doi: 10.2147/VHRM.S191965
26. Nurmohamed NS, Navar AM, Kastelein JJP. New and Emerging Therapies for Reduction of LDL-Cholesterol and Apolipoprotein B: JACC Focus Seminar 1/4. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(12):1564–1575. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.079
27. Tummala R, Gupta M, Devanabanda AR, Bandyopadhyay D, Aronow WS, Ray KK, Mamas M, Ghosh RK. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis. *Ann Med.* 2022;54(1):1287–1296. doi: 10.1080/07853890.2022.2059559
28. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(10):791–801. doi: 10.1007/s11883-022-01054-2
29. Jialal I, Ramakrishnan N. Bempedoic acid: a novel oral LDL-cholesterol lowering agent. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2022;14(2):84–89.
30. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, Ray KK, Saseen JJ. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(4):853–864. doi: 10.1007/s10557-021-07147-5
31. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17(7): e1003121. doi: 10.1371/journal.pmed.1003121
32. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM; CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019;380(11):1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917
33. Stefanutti C. Lomitapide—a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(8):38. doi: 10.1007/s11883-020-00858-4
34. Zheng Y, Hu Y, Han Z, Yan F, Zhang S, Yang Z, Zhao F, Li L, Fan J, Wang R, Luo Y. Lomitapide ameliorates middle cerebral artery occlusion-induced cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting neuronal autophagy and inhibiting microglial migration. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(12):2183–2194. doi: 10.1111/cns.13961
35. Larrey D, D’Erasmus L, O’Brien S, Arca M; Italian Working Group on Lomitapide. Long-term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Liver Int.* 2023;43(2):413–423. doi: 10.1111/liv.15497
36. Cefalù AB, D’Erasmus L, Iannuzzo G, Noto D, Giammanco A, Montali A, Zambon A, Forte F, Suppressa P, Giannini S, Barbagallo CM, Ganci A, Nardi E, Vernuccio F, Caldarella R, Ciaccio M, Arca M, Averna M. Efficacy and safety of lomitapide in familial chylomicronaemia syndrome. *Atherosclerosis.* 2022;359:13–19. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.08.017
37. D’Erasmus L, Bini S, Arca M. Rare Treatments for Rare Dyslipidemias: New Perspectives in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) and Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(11):65. doi: 10.1007/s11883-021-00967-8
38. Sosnowska B, Adach W, Surma S, Rosenson RS, Banach M. Evinacumab, an ANGPTL3 Inhibitor, in the Treatment of Dyslipidemia. *J Clin Med.* 2022;12(1):168. doi: 10.3390/jcm12010168
39. Deng M, Kutrolli E, Sadewasser A, Michel S, Joibari MM, Jaschinski F, Olivecrona G, Nilsson SK, Kersten S. ANGPTL4 silencing via antisense oligonucleotides reduces plasma triglycerides

and glucose in mice without causing lymphadenopathy. *J Lipid Res*. 2022;63(7):100237. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100237

40. Sun T, Zhan W, Wei L, Xu Z, Fan L, Zhuo Y, Wang C, Zhang J. Circulating ANGPTL3 and ANGPTL4 levels predict coronary artery atherosclerosis severity. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):154. doi: 10.1186/s12944-021-01580-z

41. Chen R, Lin S, Chen X. The promising novel therapies for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(7): e24552. doi: 10.1002/jcla.24552

42. Ahmad Z, Banerjee P, Hamon S, Chan KC, Bouzelmat A, Sasiela WJ, Pordy R, Mellis S, Dansky H, Gipe DA, Dunbar RL. Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia. *Circulation*. 2019;140(6):470–486. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039107

43. Harada-Shiba M, Ali S, Gipe DA, Gasparino E, Son V, Zhang Y, Pordy R, Catapano AL. A randomized study investigating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of evinacumab, an ANGPTL3 inhibitor, in healthy Japanese and Caucasian subjects. *Atherosclerosis*. 2020;314:33–40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.013

44. Parhofer KG. Apheresis: What Should a Clinician Know? *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(3):77–83. doi: 10.1007/s11883-023-01081-7

45. Kayikcioglu M. LDL Apheresis and Lp (a) Apheresis: A Clinician's Perspective. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(4):15. doi: 10.1007/s11883-021-00911-w.

46. Taylan C, Weber LT. An update on lipid apheresis for familial hypercholesterolemia. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(2):371–382. doi: 10.1007/s00467-022-05541-1

Отвественный за переписку: Наталья Юрьевна Обьедкова — ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России; Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3. E-mail: obedkovany@kursksmu.net

Обьедкова Н.Ю. SPIN7 700–0707; ORCID 0000–0003–2072–5511

Усачева Д.Н. ORCID 0009–0005–7029–2541

Маль Г.С. SPIN 4371–7708; ORCID 0000–0001–6290–1195

Обьедков Е.Г. ORCID I 0000–0003–0566–1476

Corresponding author: Ob'edkova Natalya Yuryevna — assistant of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, 305041, K. Marx St., 3, Kursk, Russia. E-mail: obedkovany@kursksmu.net

Ob'edkova N.Y. ORCID 0000–0003–2072–5511

Usacheva D.N. ORCID 0009–0005–7029–2541

Mal G.S. ORCID 0000–0001–6290–1195

Ob'edkov E.G. ORCID 0000–0003–0566–1476



DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-172-177


EDN: ZVCAZJ

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Stroke risk factors in Bujumbura

Daniel Nduwayo  , Léonidas Havyarimana, Thierry Sibomana 

University of Burundi, Bujumbura, Burundi

 danielnduwayo@yahoo.fr

Abstract. Relevance. Stroke is a public health problem, with over 90 % of cases worldwide attributable to a combination of individual clinical or behavioural risk factors, which are generally classified as non-modifiable and modifiable risk factors. *The aim* of this study was to determine the stroke risk factors prevalent among stroke patients in Bujumbura, the economic capital of Burundi. *Materials and Methods.* This was a descriptive and prospective study performed over a 6-month period from February to August 2020. 71 stroke patients who were hospitalized for a stroke confirmed by cerebral CT scan in the two teaching hospitals of Bujumbura were collected. *Results and Discussion.* Stroke risk factors were frequently found among stroke patients in Bujumbura. In fact, 91.55 % had at least one risk factor for stroke, with an average of 2.86 per patient. These factors are mainly cardiovascular (91.62 %), with hypertension accounting for the largest share (46.48 %), followed by regular alcohol consumption (33.80 %). Age was the most common non-modifiable risk factor in these patients, with 73.25 % aged over 50 and an average age of 59.87. There was a predominance of male patients, the sex ratio was 1.29. As in the literature, ischemic stroke predominated (69.01 %), while the recurrence rate was 14.6. Other risk factors that were found to be significant were sedentary lifestyle (26.76 %), diabetes (16.90 %), obesity (8.45 %) and smoking (5.63 %). The positive HIV/AIDS seroprevalence rate was 8.5 %, whereas the national prevalence rate was 2.97 %. *Conclusion.* Risk factors for stroke are found in the large majority of patients in Bujumbura. They are diverse, but are mainly dominated by cardiovascular pathologies, in particular hypertension.

Key words: stroke, risk factor, hypertension

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

Author contributions. Nduwayo Daniel- concept and design of research, literature review, writing text; Havyarimana Léonidas- collection, processing of materials, statistical data processing; Sibomana Thierry- manuscript correction. 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 authorized by the ethics committee of the Medicine Faculty of the University of Burundi.

© Nduwayo D, Havyarimana L, Sibomana T, 2024



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

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. Prior to the survey, authorisation was sought and obtained from the directors of the hospitals concerned. 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 02.03.2024. Accepted 08.04.2024.

For citation: Nduwayo D, Havyarimana L, Sibomana T. Stroke risk factors in Bujumbura. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):172–177. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–172–177

Introduction

Stroke is a major public health problem worldwide because of its frequency, mortality, residual physical and cognitive disabilities, and the high cost of its management [1]. More than 90 % of observed stroke cases worldwide are attributable to a combination of individual clinical or behavioral risk factors. These are generally classified as non-modifiable and modifiable risk factors [2,3].

Sub-Saharan Africa has the highest incidence, prevalence, and lethality of stroke in the world, but detailed characterization of stroke risk factors on this continent remains challenging [4].

In Burundi, we do not have a national stroke registry, but some partial studies already show that stroke is a reality in our country. In 2009, a study conducted at KTH reported a stroke hospitalization rate of 2.3 % and a poor prognosis with a mortality rate of 38.8 % [5]. However, there is no neurovascular unit in our country, so curative management of stroke has not yet been started.

In this context, it would be important to focus efforts on preventive management of stroke, which would undoubtedly involve good upstream management of the various risk factors, especially since 90 % of strokes are attributable to risk factors that can be modified by a better lifestyle [6]. It is with this aim that we performed this study to determine the epidemiology of risk factors among stroke patients in Bujumbura.

Materials and methods

This is a descriptive and prospective study that focused on stroke patients who were hospitalized in a 6-month period from February to August 2020. It was

conducted in the only two teaching hospitals located in Bujumbura, the economic capital of Burundi. These are the Kamenge teaching hospital and the Kamenge military hospital (KMH). In addition, these two hospitals were chosen for our study because they house the few neurologists who practise in our country, which means that most stroke patients should be hospitalized there.

Confirmation of stroke by cerebral CT scan was the only inclusion criterion, because MRI was not yet available throughout the country at the time of the study. Data were collected from patients and their medical records after informing them voluntary 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) and personal data processing.

After collection, the data were entered and analyzed on the computer using Epi-info software version 7.2.6.

Results and discussion

The probability of getting a disease varies according to certain parameters that constitute the risk factors. In our study, out of 71 stroke patients, 65 of patients (91.55 %) had at least one risk factor. It was a single risk factor in 8.45 % of patients, 2 factors in 28.17 %, 3 risk factors in 29.58 %, and more than 3 risk factors in 25.35 %. The average stroke risk factor was scored as 2.86 per patient. These results show that stroke patients in Bujumbura accumulate its risk factors since they even exceed the average of 1.6 per patient recorded in the Swedish stroke registry in 2014 [7] and by far the 1.23 recorded in Algeria in 2016 [8]. Furthermore, in a study done in France in 2016, all patients had at least

one risk factor, and 77.7 % of patients had more than two stroke risk factors [9].

Among these risk factors for stroke found in this study, age was the most important non-modifiable factor. Indeed, age is the greatest determinant of stroke, and the risk of stroke doubles every decade beyond the age of 55. It can also be considered as a marker of the duration of exposure to other risk factors [10]. The mean age found in our stroke patients was 59.87 years, and 74.65 % were older than 50 years; the youngest patient was 2 years old, the oldest was 103 years old. This mean age approaches closely to 61.38 years; found in a stroke study conducted in our country in 2012 [5]. Almost the same average age was also found in other studies done in black Africa such as in Togo (58.66 years) [11]; in Ivory Coast (60 years) [12] and the one conducted in

Ghana and Nigeria in 2018 which found an average age of 58.4 years [4]. However, this average age is lower than that of Western patients where Bezanson C. in France found an average age of 73 years [13]. This difference can be explained by the youth of the African populations, of which Burundi is one.

Male patients accounted for 56.33 % in our study, a sex ratio of 1.29. The incidence of stroke is higher in men than in women, but this difference decreases with age [14]. Although this male predominance of stroke patients has been described in the literature for a long time [15], there are studies that also find a female predominance, such as that of N’goran Y. and colleagues in Abidjan with a sex ratio of 0.44 [12] or Balaka A. and colleagues in Togo with a sex ratio of 0.66 [11].

Table

Distribution of stroke risk factors

	Risk factor	Frequency	Percent
Cardiovascular risks	Over 50 years old	53	74,65 %
	Arterial hypertension	33	46,48 %
	Regular alcohol consumption	24	33,80 %
	Sedentality	19	26,76 %
	Diabetes	12	16,90 %
	Personal history of stroke	10	14,08 %
	Familial history of stroke	8	11,27 %
	Obesity	6	8,45 %
	Heart valve disease	5	7,04 %
	Smoking	4	5,63 %
	Atrial fibrillation cardiac arrhythmia	3	4,23 %
	Dyslipidemia	3	4,23 %
	Dilated cardiomyopathy	3	4,23 %
	Atheromatous disease	2	2,82 %
Others risks	Use of antiplatelet drugs	7	9,86 %
	HIV/AIDS	6	8,45 %
	Oestroprogestogenic contraception	2	2,82 %
	Sickle cell disease	1	1,41 %
	Migraine	1	1,41 %

In our study, ischemic stroke was diagnosed in 69.01 % of patients, 11.27 % had a family history of stroke and 14.80 % of strokes were recurrent. In the literature, the risk of stroke recurrence is still significant.

It is estimated at 10 % during the first year and 20–30 % at 5 years [16]. Our results are similar to those of N’goran Y. and colleagues [12] in Abidjan who found in their study that 15.6 % of strokes were recurrent.

The cardiovascular risk factors alone accounted for 91.62 % and were largely modifiable. Arterial Hypertension was the main modifiable risk factor identified in 46.48 % of patients. All studies on stroke risk factors have long agreed on the primary role of arterial hypertension in the event of this disease, although the statistics may vary from one study to another. Thus, Balaka A. and colleagues in Togo found that 67.12 % of stroke patients had arterial hypertension (11), and more than that; Gombet T.R. and colleagues in Congo Brazzaville (17) and N'goran Y. and colleagues in Ivory Coast (12) found 85 % and 86.4 % respectively.

Regular alcohol consumption was the second modifiable risk factor found in our study at 33.80 %. By the way, the relationship between alcohol consumption and stroke risk is biphasic. High levels of alcohol consumption increase the relative risk of stroke, whereas low to moderate alcohol consumption may be protective against the event of a global or ischemic stroke [18]. Other authors have also found alcohol consumption in stroke patients but at varying rates. Thus, in Mali, Damorou F. and colleagues found it in 31.8 % of patients [19]; in Togo, Balaka A. and colleagues found it in 56.16 % [11]; but in Congo Brazzaville, Gombet T.R. and colleagues found that only 5 % of patients consumed alcohol [17].

Sedentary lifestyle (26.76 %), diabetes (16.90 %), obesity (8.45 %) and smoking (5.63 %) are also modifiable risk factors for stroke that were also found in our study at significant rates. These risk factors are often cited in other studies. For example, in a study done in Ghana and Nigeria in 2018, these factors are also listed in the top eleven risk factors associated with stroke occurrence [4]. They are more present in the patients of a Guinean study where Condé K. and colleagues found that 31.3 % of the patients were diabetic and 62.0 % had abdominal obesity [20].

HIV/AIDS and its antiretroviral treatment are associated with a high risk of cardiovascular disease such as stroke [21]. For a national prevalence of 2.97 %, in our study, 8.5 % of stroke patients were HIV positive; this prevalence was 7.5 % in a previous study performed in our country [5]. This prevalence is comparable to

8.1 % found by Fiawoo M. in patients with stroke in Togo with a national prevalence of 2.9 % [21].

Study Limitations

During the 6 months of the study, in two teaching hospitals, we collected only 71 patients because not all suspected stroke patients were able to pay for a CT scan. Some risk factors would be less identified because the complementary examinations to find them are insufficiently done because of the lack of financial means of the patients, or are not available at the hospital at all.

Conclusion

The risk factors for stroke are identified in the great majority of patients suffering from this pathology in Bujumbura and their frequency is alarming. Most of these factors are of cardiovascular origin and are, however, modifiable. Their adequate management will help to reduce the morbidity and mortality related to stroke in Burundi, where thrombolysis is not yet practiced.

References/Библиографический список


1. Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2017;23(1):15–39. doi:10.1212/con.0000000000000416
2. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. 2015;3(5):418. doi: 10.12998/wjcc.v3.i5.418
3. Matuja W, Janabi M, Kazema R, Mashuke D. Stroke subtypes in black tanzanians: a retrospective study of computerized tomography scan diagnoses at Muhimbili National Hospital, Dar es. *Tropical Doctor*. 2004;34(3):144–6. doi.org/10.1177/004947550403400305
4. Owolabi MO, Sarfo F, Akinyemi R, Gebregziabher M, Akpa O, Akpalu A, Wahab K, Obiako R, Owolabi L, Ovbiagele B. Dominant modifiable risk factors for stroke in Ghana and Nigeria (SIREN): a case-control study. *The Lancet Global Health*. 2018;6(4): e436–e46. doi.org/10.1016/S2214–109X(18)30002–0
5. Baransaka E, Nsabayumva F, Ntagirabiri R, Ndikubagenzi J, Mbonicura JC. Aspects épidémiologique, clinique et évolutif des accidents vasculaires cérébraux (AVC) au CHU de Kamenge. Etude prospective sur 15 mois. *Rev. Méd. de Bujumbura*, 2012;24:38–45.
6. Millogo A. Épidémiologie des facteurs de risques des AVC au Burkina Faso. *Revue Neurologique*, 2022;178: S164. doi: 10.1016/j.neurol.2022.02.067

7. Starby H, Delavaran H, Andberg G, Lövkvist H, Norrving B, Lindgren A. Multiplicity of risk factors in ischemic stroke patients: relations to age, sex, and subtype—a study of 2,505 patients from the Lund Stroke Register. *Neuroepidemiology*. 2014;42(3):161–8. doi: 10.1159/000357150
8. Benabadji S, Selma M, Allal S, Saada M, Chahinez DY, Mehdi B, Khelladi DB. Infarctus cérébral du sujet jeune: diagnostic étiologique et profil évolutif. *Revue Neurologique*. 2017;173: S104. (In French) doi:10.1016/j.neurol.2017.01.170
9. Rusinaru M. Identification et prévalence des facteurs de risque de l'accident vasculaire cérébral en médecine générale. Enquête rétrospective dans une unité de soins, d'enseignement et de recherche de médecine ambulatoire en lorraine, de 2000 à 2010, et comparaison à l'étude interstroke: UHP-Université Henri Poincaré; 2010. (In French)
10. Donkor ES. Stroke in the century: a snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life. *Stroke research and treatment*. 2018. doi: 10.1155/2018/3238165
11. Balaka A, Tchamdja T, Djagadou K, Nemi K.D, Djalogue L, Dadjo S, Assane H Djibril MA. Facteurs de risque associés aux Accidents Vasculaires Cérébraux Ischémiques (AVCI) à la réanimation médicale du CHU Sylvanus Olympio (CHU so) de Lomé. *Journal de la Recherche Scientifique de l'Université de Lomé*. 2017;19(4):505–10. (In French)
12. N'goran YN, Traore F, Tano M, Kramoh KE, Kakou JB, Konin C, Kakou MG. Aspects épidémiologiques des accidents vasculaires cérébraux (AVC) aux urgences de l'institut de cardiologie d'Abidjan (ICA). *Pan African Medical Journal*. 2015;21:1. (In French) doi: 10.11604/pamj.2015.21.160.6852.
13. Bezanson C. Les accidents vasculaires cérébraux » *RF, d'Orthoptie v*, 2016;2:63 67. (In French) doi:10.1016/j.rfo.2016.03.002.
14. Poorthuis MH, Algra AM, Algra A, Kappelle LJ, Klijn CJ. Female-and male-specific risk factors for stroke: a systematic review and meta-analysis. *JAMA neurology*. 2017;74(1):75–81. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.3482.
15. O'donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Wang X. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010;376(9735):112–23. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60834-3.
16. Mbarek L, Sakka S, Dhaker T, Fatma M, Mariem D, Choumous K, Chokri M. Risque de récurrence d'AVC ischémique chez les jeunes tunisiens. *Revue Neurologique*. 2021;177: S88. (In French) doi:10.1016/j.neurol.2021.02.283.
17. Gombet TR, Ellenga-Mbolla B, Ikama MS, Etitefle F. Facteurs de risque des accidents vasculaires cérébraux ischémiques au centre hospitalier et universitaire de Brazzaville. *Med Afr Noire*. 2007;54:639–45. (In French)
18. Reynolds K, Lewis LB, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Consommation d'alcool et risque d'accident vasculaire cérébral. *JAMA-français*. 2003;289(2): a6. (In French)
19. Damorou F, Togbossi E, Pessinaba S, Klouvi Y, Balogou A, Belo M, Soussou B. Accidents vasculaires cérébraux (AVC) et affections cardio-vasculaires emboligènes. *Mali méd*. 2008;23(1):33. (In French)
20. Condé K, Carlos-Othon G, Barry SD, Touré MR, Diallo MT, Diallo ML, Diawara K, Doumbouya I, Konaté M, Cissé A, Cissé FA. La prévalence du syndrome métabolique chez les patients victimes d'accidents vasculaires cérébraux au service de neurologie de l'hôpital national Ignace Deen, CHU de Conakry (Guinée). *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2022. (In French) doi: 10.1016/j.mmm.2022.04.006
21. Fiawoo M, Ekouevi D, Niangoran S, Tanon A, Coffie PA, Afanvi A, Kassankogno Y, Balogou A. Prevalence de l'infection à VIH chez les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral au CHU Campus de Lomé. *Journal de la Recherche Scientifique de l'Université de Lomé*. 2017;19(1):385–94. (In French) doi: 10.1016/j.neurol.2016.01.153

Факторы риска инсульта в Бужумбуре

Даниэль Ндувайо  , Леонидас Хавьяримана, Тьерри Сибомана 

Университет Бурунди, г. Бужумбура, Бурунди

 danielnduwayo@yahoo.fr

Аннотация. *Актуальность.* Инсульт является проблемой общественного здравоохранения: более 90 % случаев во всем мире обусловлены сочетанием отдельных клинических или поведенческих факторов риска, которые обычно классифицируются как немодифицируемые и модифицируемые факторы риска. *Целью* этого исследования было определение факторов риска инсульта, распространенных среди пациентов с инсультом в Бужумбуре, экономической столице Бурунди. *Материалы и методы.* Это было описательное и проспективное исследование, проводившееся в течение 6-месячного периода с февраля по август 2020 года. Была собрана информация о 71 пациенте с инсультом, госпитализированных по поводу инсульта, подтвержденного компьютерной томографией головного мозга, в двух учебных больницах Бужумбуры. *Результаты и обсуждение.* Факторы риска инсульта часто обнаруживались среди пациентов с инсультом

в Бужумбуре. Фактически 91,55 % имели по крайней мере один фактор риска инсульта, в среднем 2,86 на пациента. Эти факторы в основном сердечно-сосудистые (91,62 %), при этом наибольшая доля приходится на гипертонию (46,48 %), за которой следует регулярное употребление алкоголя (33,80 %). Возраст был наиболее частым немодифицируемым фактором риска у этих пациентов: 73,25 % были в возрасте старше 50 лет и средний возраст 59,87 лет. Преобладали пациенты мужского пола, соотношение полов составило 1,29. Как и в других научных исследованиях, преобладал ишемический инсульт (69,01 %), а частота рецидивов составила 14,6. Другими факторами риска, которые оказались значимыми, были малоподвижный образ жизни (26,76 %), диабет (16,90 %), ожирение (8,45 %) и курение (5,63 %). Положительный уровень серологической распространенности ВИЧ/СПИДа составил 8,5 %, тогда как общенациональный уровень распространенности составил 2,97 %. **Выводы.** Факторы риска инсульта обнаруживаются у подавляющего большинства пациентов в Бужумбуре. Они разнообразны, но преимущественно преобладают сердечно-сосудистые патологии, в частности артериальная гипертензия.

Ключевые слова: инсульт, фактор риска, артериальная гипертензия

Информация о финансировании. Авторы не получали никакой финансовой поддержки для исследования, авторства и публикации данной статьи.

Вклад авторов. Ндувайо Дэниел — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, написание текста; Хавьяримана Леонидас — сбор, обработка материалов, статистическая обработка данных; Сибомана Тьерри — исправление рукописи. Все авторы внесли значительный вклад в разработку концепций, исследования и подготовку рукописи, прочитали и утвердили окончательную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы объявили, что нет никаких конфликтов интересов

Этическое утверждение. Исследование было одобрено комитетом по этике медицинского факультета Университета Бурунди.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. Перед проведением исследования было запрошено и получено разрешение от директоров соответствующих больниц. От пациентов было получено добровольное письменное согласие на исследование и публикацию соответствующей медицинской информации в соответствии с Хельсинкской декларацией WMA — Этические принципы медицинских исследований с участием людей, 2013 г.

Поступила 03.02.2024. Принята 08.04.2024.

Для цитирования: Nduwayo D., Navyarimana L., Sibomana T. Stroke risk factors in Bujumbura // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 172–177. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–172–177

Corresponding author: Nduwayo Daniel — Senior Lecturer, Department of neurology, Faculty of Medicine, Bujumbura University 1020, Bujumbura, Burundi. E-mail: danielnduwayo@yahoo.fr

Nduwayo D. ORCID 0009–0008–8067–9223

Sibomana T. ORCID 0000–0001–7042–1546

Ответственный за переписку: Ндувайо Дэниел — старший преподаватель кафедры неврологии медицинского факультета Университета Бужумбура, Бурунди. 1020, г. Бужумбура. E-mail: danielnduwayo@yahoo.fr

Ндувайо Д. ORCID 0009–0008–8067–9223

Сибомана Т. ORCID 0000–0001–7042–1546



DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-178-191


EDN: ZWORSY

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Respiratory dysfunction prediction in patients after the left ventricle geometric reconstruction

Mikhail M. Alshibaya , Maksim L. Mamalyga , Mark A. Zatenko  
Sergey A. Danilov , Inessa V. Slivneva 

A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery Moscow, Russian Federation

 mazatenko@bakulev.ru

Abstract. Relevance. One of the most common complications after cardiac surgery is respiratory dysfunction (RD). The high-risk group includes patients after the left ventricle geometric reconstruction (LVGR) due to the presence of chronic heart failure, as well as the complexity and extent of the surgical intervention. At the moment, in clinical practice there is no uniform approach to predicting RD in patients in this group. *The aim:* to identify predictors of the development of RD in the early postoperative period in patients after LVGR. *Materials and methods.* The study included 54 patients who underwent LVGR surgery. Two groups of patients were identified: group I — patients without respiratory complications in the early postoperative period ($n = 34$); group II — patients with RD in the early period ($n = 20$). Cardiac function, respiratory system and gas exchange parameters were assessed in the pre- and early postoperative period. *Results and Discussion.* Echocardiography and spirometry indices in the group with RD were reduced before surgery relative to group I (FVC by 10.9 %, $p = 0.009$; EDV by 27 %, $p = 0.004$). Patients with RD on the first day after surgery were characterized by a pronounced disturbance in gas exchange compared to patients in group I ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ decreased by 45.1 %, $p < 0.001$; Qs/Qt increased by 71.4 %, $p < 0.001$). A multifactorial model was developed, which included three basic predictors of RD development: FVC, FEF_{50} and EDV. With a decrease in model indicators by 1 %, the risk of developing RD increased by 33.5 %, 24.8 % and decreased by 6.5 %, respectively. According to ROC-analysis, the most significant indicators were FEV_3 (AUC 0.829 ± 0.079) and EDV (0.838 ± 0.087). To assess the risk of developing RD, a classification tree was constructed. Node 7 is characterized by the highest risk with the following parameters: $\text{FVC} \leq 89.5\%$, $\text{EDV} > 173.2$ ml, $\text{FEF}_{50} \leq 78.9\%$. *Conclusion.* Impaired gas exchange on the first day after surgery was detected in all studied patients, however, pronounced RD was observed precisely in patients with the most reduced parameters of the cardiorespiratory system before surgery. The developed model for predicting RD in patients after LVGR makes it possible to assess the risk of respiratory complications at the surgical planning stage and prepare the patient's cardiorespiratory system for the upcoming surgical intervention.

Key words: the left ventricle geometric reconstruction, respiratory dysfunction, prognosis, predictors, spirometry

© Alshibaya M.M., Zatenko M.A., Mamalyga M.L., Danilov S.A., Slivneva I.V., 2024



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.

Author contributions. 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 materials, M.A. Zatenko — statistical processing, M.A. Zatenko — writing the text, M.M. Alshibaya, M.L. Mamalyga, M.A. Zatenko, I.V. Slivneva — editing.

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

Ethics approval — the study was approved by the local ethics committee of the A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia (protocol № 5 of 07.10.2023).

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 27.01.2024. Accepted 07.03.2024.

For citation: Alshibaya MM, Zatenko MA, Mamalyga ML, Danilov SA, Slivneva IV. Respiratory dysfunction prediction in patients after the left ventricle geometric reconstruction. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):178–191. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–178–191

Introduction

Respiratory dysfunction (RD) is one of the most frequent complications after cardiac surgery, occurring in 9–35 % of cases depending on the complexity of the operation [1, 2]. One of the most dangerous complications occurring in patients with RD is ventilator-associated pneumonia, which occurs in 9–21 % of patients and has a mortality rate of up to 75 % [3].

The main risk factors for respiratory dysfunction in patients undergoing cardiac surgery in the early postoperative period are: $PAP_{mean} > 30$ mmHg, $BMI > 30$ kg/m², age > 75 years, history of acute cerebrovascular accident and COPD, and $EF \leq 30$ % [2,4]. In addition, patients with chronic heart failure (CHF) are at risk, because this disease provokes the development of congestion in the small circulation circle, promotes the formation of interstitial pulmonary edema [5] and increases sputum production [6], which can lead to various disorders of external respiratory function (ERF).

Patients with CHF include, in particular, patients with postinfarction left ventricular aneurysm. The development of CHF in this group of patients is caused by dilatation of LV chamber due to extensive myocardial infarction and change of its shape from elliptical to spherical [7], which leads to a decrease in myocardial

contractility and hemodynamic disorders in both large and small circles of blood circulation [8]. To restore the elliptical shape of LV, left ventricular geometric reconstruction (LVGR) is performed in this group of patients.

However, taking into account the complexity and volume of this surgical intervention, as well as the presence of CHF, the risk of early postoperative respiratory dysfunction in patients of this group can be quite high [9, 10].

Therefore, for risk stratification of unfavorable outcomes it is necessary to identify predictors of respiratory dysfunction characteristic for this group of patients. The scientific literature devoted to predicting respiratory dysfunction in patients after cardiac surgery is extremely sparse.

Unfortunately, at present there are no unified ideas about the possibilities and algorithms for predicting respiratory dysfunction in patients after cardiac surgery [11–13]. In the domestic and foreign literature, we failed to find large-scale fundamental studies devoted to the prediction of respiratory dysfunction in patients after LVGR.

Thus, the aim of our study was to identify predictors of early postoperative respiratory dysfunction in patients after the left ventricular geometric reconstruction.

Materials and methods

The retrospective study was performed on the basis of A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russian Federation and approved by the local ethical committee (protocol № 5 of 07.10.2023). The study used the results of examination of 54 patients (44 men and 10 women), the average age of whom was 62 ± 6 years, who underwent elective surgery for left ventricular geometric reconstruction (LVGR).

Inclusion criteria: 1) patients after left ventricular geometric reconstruction; 2) absence of chronic respiratory diseases; 3) age from 18 years; 4) absence of respiratory complications in the early postoperative period; 5) development of respiratory dysfunction in the early postoperative period.

Depending on the course of the early postoperative period and compliance with the inclusion criteria, two groups of patients were singled out: group I — patients without complications in the early postoperative period ($n = 34$); group II — patients with respiratory dysfunction in the early postoperative period ($n = 20$).

The study used baseline data of external respiratory function (ERF), echocardiography (ECHO-CG) and computed tomography (CT), as well as clinical and demographic characteristics of the patients. In addition, data from the surgical and intensive care phases of patient treatment, results of blood laboratory tests, and data from pulmonary artery pressure (PAP) measurements, including pulmonary capillary wedging pressure (PCWP) with a Swan-Ganz catheter were additionally included.

Baseline ERF data were provided by the patients at the time of hospitalization. The following spirometric parameters were taken into account: forced vital capacity of the lungs (FVC), forced expiratory volume in 1, 3 and 6 seconds (FEV_1 , FEV_3 and FEV_6), Gensler index (FEV_1/FVC), maximal ventilatory volume (MVV), forced expiratory duration (FET), FEV_1/FEV_6 index, maximal volumetric expiratory flow rate (FEF_{25} , FEF_{50} , FEF_{75} , FEF_{25-75}), peak expiratory flow (PEF) and estimated lung age (ELA). The results obtained were expressed as a percentage of the estimated expected values (%Predicted).

Echocardiographic study was performed according to the recommendations of the American Echocardiographic Society using a Philips HD15 (Philips, the Netherlands) [14]. The following left ventricular parameters were taken into account: end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), ejection fraction (EF), end-diastolic dimension (EDD), end-systolic dimension (ESD), stroke volume (SV) and the presence of LV hypokinesia zones.

According to generally accepted formulas, the following gas exchange indices were calculated: oxygenation index (PaO_2/FiO_2), blood oxygen capacity (CaO_2), partial pressure of alveolar oxygen (PAO_2), intrapulmonary blood shunt (Q_s/Q_t), oxygen delivery index (DO_2), oxygen consumption index (VO_2), oxygen extraction coefficient (REO_2), alveolar-arterial oxygen gradient ($P(A-a)O_2$).

The operation was performed under general anesthesia with artificial circulation and artificial lung ventilation, at normal or moderately hypothermic body temperature. Myocardial protection was performed using cardioplegic solution.

Statistical analysis was performed in Stattech 3.1.7 and SPSS 26.0 programs. Normality of distribution was assessed using the Shapiro-Wilk criterion. For normal distribution, mean values (M), standard deviations (SD) and 95 % confidence interval (95 % CI) were calculated to describe quantitative data. For data with non-normal distribution, median values (Me) and upper and lower quartiles (Q_1 - Q_3) were calculated. When comparing two groups by quantitative indicator with normal distribution, Student's t-criterion was used; in the absence of normal distribution, Mann-Whitney U-criterion was used.

The method of binary logistic regression was used to create a model predicting the development of respiratory dysfunction. The quality of the model was assessed based on the values of Nagelkerke's R^2 coefficient.

The method of ROC-curve analysis was used to predict the risk of respiratory dysfunction development. The obtained results were evaluated on the basis of area under the curve and statistical significance of calculations.

The CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) method was used to rank patients by the degree of risk of respiratory dysfunction development, as well as to determine the prognostic significance of various cardiorespiratory system indices. The values were considered significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

Patients of the two studied groups had no differences in demographic parameters (Table 1). Among the concomitant pathology in groups I and II, hypertension was the most frequent (70.6 % and 90 %, respectively). Statistically significant differences between the groups were also revealed in COVID-19 incidence: in group I there were 2.7 times more such patients ($p = 0.046$).

Table 1

Clinical and demographic characteristics of patients

Indicators	Group I (n = 34)	Group II (n = 20)	P
Demographic indicators			
Age, full years	64 [60–68]	61 [59–64]	0,465
Height, cm	172 ± 7	174 ± 9	0,419
Body weight, kg	84 ± 15	83 ± 10	0,868
Body mass index, kg/m ²	29 ± 4	27 ± 4	0,428
Female, abs. (%)	4 (11,8)	6 (30,0)	0,326
Male, abs. (%)	30 (88,2)	14 (70,0)	
Smoking, abs. (%)	18 (52,9)	6 (30,0)	0,424
Concomitant diseases			
COVID-19, abs. (%)	22 (64,7)	4 (20,0)	0,046
Diabetes mellitus	8 (23,5)	0 (0,0)	0,264
Chronic renal disease	2 (5,9)	6 (30,0)	0,128
Hypertension	24 (70,6)	18 (90,0)	0,363
Acute cerebrovascular accident	2 (5,9)	2 (10,0)	1,000
Surgical characteristics of patients			
Duration of operation, hour	6 ± 2	6 ± 1	0,303
Duration of cardiopulmonary bypass, min	113 ± 56	148 ± 65	0,159
Aortic compression time, min	55 ± 28	72 ± 21	0,124
Number of shunts applied	1 ± 1	2 ± 1	0,297
Duration of stay in the ICU, hour	42 [21–46]	175 [145–264]	0,005
Duration of ventilation in the ICU, hour	20 [12–22]	146 [99–226]	< 0,001

Computed tomography revealed reticular changes in the lung parenchyma in 23.5 % of group II patients ($p = 0.041$). This pathology was not detected in group I.

Regression analysis showed no effect of imaging data and COVID-19 incidence on the risk of respiratory dysfunction.

Intraoperative characteristics did not differ between the two groups, but in group II, the duration of stay in ICU in the early postoperative period was 4.1 times longer ($p = 0.005$) and the duration of artificial ventilation was 7.3 times longer ($p < 0.001$).

During the first day in ICU, significant differences in gas exchange parameters were observed between the groups (Table 2).

Table 2

Indicators of gas exchange in the ICU on the first day after surgery

Indicators	Group I	Group II	P
Index PaO ₂ /FiO ₂	332 ± 108 [276–388]	182 ± 59 [140–225]	< 0,001
CaO ₂ ml/l	148 ± 17 [139–157]	133 ± 16 [121–144]	0,031
P(A-a)O ₂ mmHg	156 ± 64 [123–189]	265 ± 71 [214–316]	< 0,001
Qs/Qt,%	14 ± 4 [12–17]	24 ± 6 [19–28]	< 0,001
Index DO ₂ ml/kg/m ²	425 ± 134 [356–494]	251 ± 61 [207–294]	< 0,001
VO ₂ index, ml/kg/m ²	97 [77–139]	64 [57–82]	0,011
REO ₂ ,%	27 ± 6 [24–30]	30 ± 9 [24–36]	0,317

Thus, the oxygenation index (PaO₂/FiO₂) in group II was reduced by 45 %, and intrapulmonary blood shunt was increased by 71.4 % relative to similar parameters of group I.

The pulmonary artery pressure (PAP_{mean}) was statistically significantly different between the groups by 12.5 % (p = 0.027), at the same time, no differences were found in the PCWP_{mean} parameter (p > 0.05) (Table 3).

Table 3

Some indicators of hemodynamics in the small circle of blood circulation in the ICU on the first day after the operation

Indicators	Group I	Group II	P
PAP _{mean} , mmHg	24 [20–26]	27 [24–32]	0,027
PCWP _{mean} , mmHg	16 [13–19]	17 [13–18]	0,919

Analysis of the results of spirometry and echocardiography performed before surgical intervention showed statistically significant differences between the groups. According to the data presented in Table 4, patients

who developed respiratory failure were characterized at the preoperative stage not only by decreased volume-velocity respiratory indices, but also by increased LV volume and linear characteristics.

Table 4

Indicators of spirometry and echocardiography performed before surgery and having statistically significant differences between the groups

Indicators	Group I	Group II	P
FVC,%	91 ± 7 [87–94]	81 ± 12 [72–89]	0,009
FEV ₁ ,%	91 ± 15 [83–99]	79 ± 8 [72–85]	0,028
FEV ₃ ,%	92 ± 13 [85–98]	77 ± 8 [72–83]	0,012
FEF ₅₀ ,%	80 ± 13 [73–87]	70 ± 6 [65–74]	0,024
FEF ₇₅ ,%	77 [58–98]	58 [53–69]	0,045
ELA,%	100 [94–112]	122 [114–137]	0,003
MVV,%	89 ± 17 [81–98]	74 ± 8 [68–80]	0,012

End of the table 4

Indicators	Group I	Group II	P
EDV, ml	170 [154–181]	216 [183–269]	0,004
EDD, mm	59 ± 5 [56–62]	65 ± 8 [59–71]	0,035
ESD, mm	46 ± 5 [43–49]	52 ± 8 [46–58]	0,030

Binary logistic regression analysis was performed to identify predictors of RD development among cardiorespiratory system parameters. The results of single-factor analysis of predictors are presented in Table 5.

Table 5**The results of a single-factor analysis of predictors of development RD in patients after LVGR**

Predictor	OR	95% CI	P
FVC	0,895	0,806–0,994	0,034
FEV ₁	0,928	0,860–1,002	0,052
FEV ₃	0,892	0,811–0,980	0,017
FEF ₅₀	0,891	0,795–0,998	0,046
FEF ₇₅	0,970	0,931–1,011	0,150
ELA	1,057	1,003–1,113	0,039
MVV	0,908	0,827–0,998	0,027
EDV	1,029	1,000–1,055	0,020
EDD	1,154	0,998–1,335	0,054
ESD	1,237	1,029–1,486	0,024

According to the data obtained, an increase in such parameters as ELA, EDV and ESD was accompanied by an increase in the risk of respiratory dysfunction. The other predictors presented in the table showed an inverse relationship with the risk of respiratory dysfunction after LVGR surgery.

To obtain a multifactor model predicting the risk of respiratory dysfunction in patients after surgical treatment of LVGR based on spirometry and echocardiography data, we used a binary logistic

regression method with factor selection by exclusion method.

The obtained model is described by the equation:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \%$$

$$z = 27,982 - 0,287X_1 - 0,222X_2 + 0,063X_3$$

where P — probability of RD development, X₁ — FVC, X₂ — FEF₅₀, X₃ — EDV.

The characteristics of the predictors included in the model and affecting the likelihood of respiratory dysfunction are summarized in Table 6.

Table 6**Multifactorial analysis of the influence of predictors on the development of RD in patients after LVGR**

Predictor	AOR	95% CI	P
FVC	0,749	0,580–0,967	0,027
FEF ₅₀	0,801	0,639–0,991	0,043
EDV	1,065	1,008–1,130	0,031

Based on the Nagelkerke coefficient value, the model obtained ($p < 0.001$) explained 80.3 % of the variance occurring in the development of respiratory

dysfunction. The sensitivity of the model was 80 % and specificity was 82.3 %. The ROC-curve of the model is presented in Figure 1.

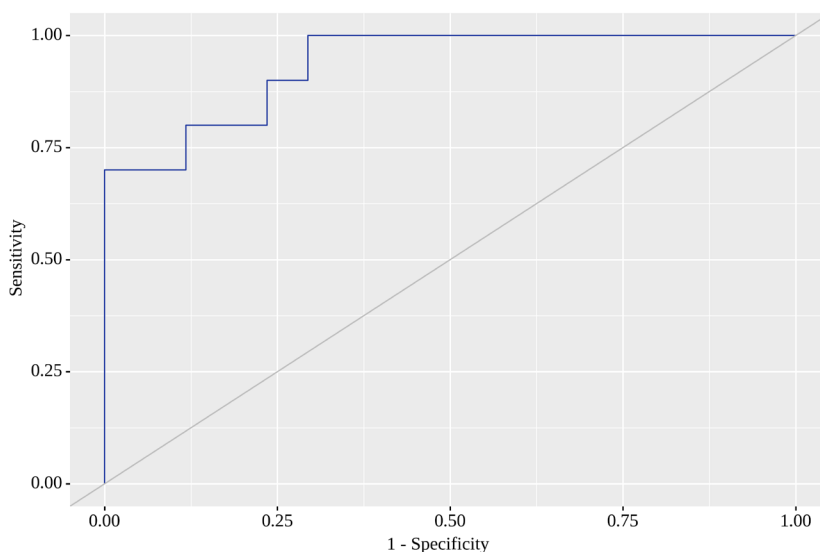


Fig. 1. ROC-curve of the model reflecting the dependence of the probability of RD development on the data of the logistic function P

Thus, the results obtained, indicate that a 1 % decrease in FVC increases the risk of respiratory dysfunction by 1.335 times (by 33.5 %), and a 1 % decrease in FEF_{50} increases the risk of RD by 1.248 times (by 24.8 %).

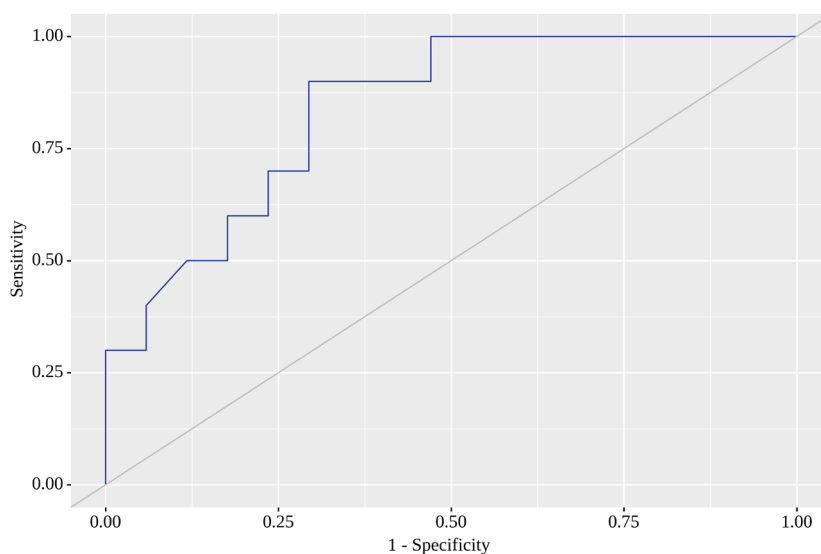
EDV is characterized by a direct correlation with the risk of developing respiratory dysfunction. When the EDV value decreases by 1 %, the risk of developing RD decreases by 1.065 times (by 6.5 %).

To determine the threshold values of predictors reflecting the state of the cardiorespiratory system in predicting the development of RD in the early postoperative period after LVGR, a ROC-analysis was performed (Table 7). Among all the predictors shown in the table, the largest area under the curve (AUC) was shown by two parameters — FEV_3 and EDV (Figure 2).

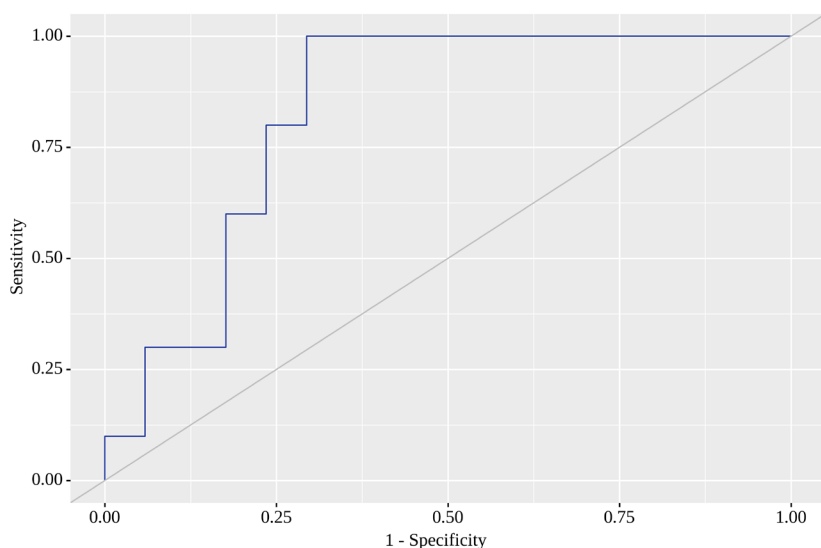
Table 7

Comparative characteristics of ROC-curves reflecting the relationship between the probability of RD and the initial parameters of spirometry and echocardiography

Indicators	AUC	95 % CI	cut-off	Se,%	Sp,%	P
FVC	0,756 ± 0,093	0,573–0,939	88 %	80	64,7	0,029
FEV_3	0,829 ± 0,079	0,675–0,983	87 %	73	70,6	0,005
FEF_{50}	0,791 ± 0,087	0,621–0,961	72 %	76,4	70	0,013
ELA	0,825 ± 0,084	0,689–1,000	112 %	70	70,6	0,007
MVV	0,823 ± 0,073	0,710–0,996	80 %	70	76,5	0,005
EDV	0,838 ± 0,087	0,667–1,000	181 мл	80	70,6	0,004
ESD	0,813 ± 0,094	0,629–0,997	48 мм	70	73,3	0,009



a



b

Fig. 2. ROC-curve reflecting the relationship between the probability of RD and the initial indicators of EDV (a) and FEV₃ (b)

The CHAID method was used to analyze the effect of predictors reflecting the state of the cardiorespiratory system on the likelihood of developing respiratory dysfunction and building a classification tree (Figure 3).

Cumulative statistics for the selected nodes are presented in Table 8. According to the data obtained, nodes 6 and 3 characterize patients with a low risk of

developing respiratory dysfunction, and nodes 7, 8 and 5 belong to patients with a high risk of RD. Node 7 has the largest share in the overall structure of the classification tree and is characterized by the highest risk of developing RD. The sensitivity of the obtained model was 80 %, specificity was 88.2 %, and the overall diagnostic significance was 92.6 ± 3.6 %.

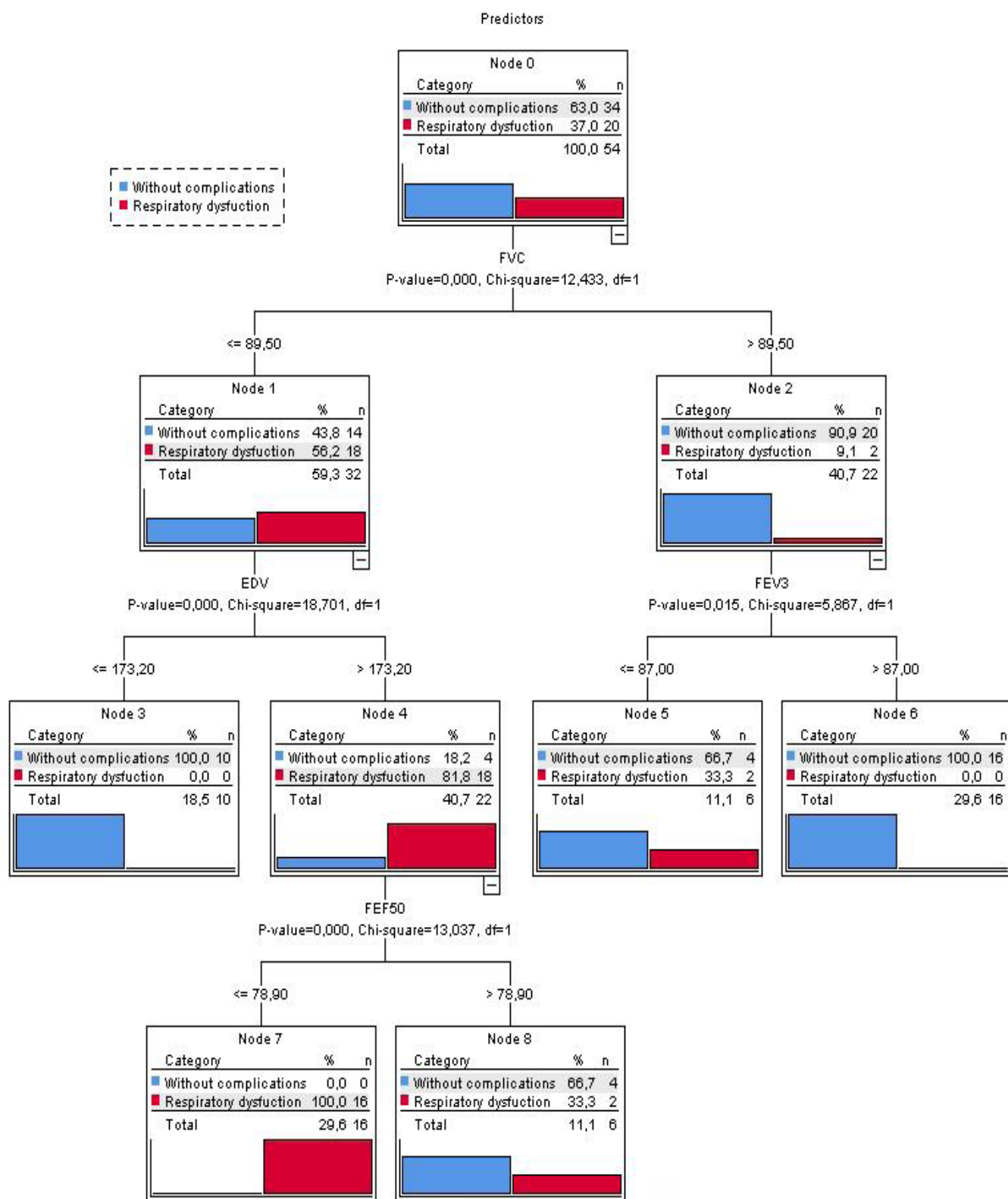


Fig. 3. Classification tree of the studied predictors depending on the risk of respiratory dysfunction

Table 8

Characteristics of terminal nodes

Node number	Parameter values	The share of the node in the overall structure, abs. (%)	Respiratory dysfunction, (%)
7	FVC \leq 89,5 %, EDV > 173,2 ml, FEF ₅₀ \leq 78,9 %	16 (29,6)	100
8	FVC \leq 89,5 %, EDV > 173,2 ml, FEF ₅₀ > 78,9 %	6 (11,1)	33,3
5	FVC > 89,5 %, FEV ₃ \leq 87 %	6 (11,1)	33,3
6	FVC > 89,5 %, FEV ₃ > 87 %	16 (29,6)	0
3	FVC \leq 89,5 %, EDV \leq 173,2 ml	10 (18,5)	0

In this study, a comprehensive assessment of the prognostic value of the indicators of the cardiorespiratory system was carried out, and a model was developed to predict the development of respiratory dysfunction in the early postoperative period in patients after the left ventricle geometric reconstruction.

The revealed intergroup differences in the parameters of the cardiorespiratory system in patients with postinfarction left ventricular aneurysm at the preoperative stage may probably indicate that the mechanism of development of respiratory dysfunction in the early postoperative period involves not only potential violations of ERF, but also more pronounced heart failure [15].

The indicators of gas exchange and hemodynamics in the small circle of blood circulation, in the first postoperative day, differed from the physiological norm in both groups. Nevertheless, severe respiratory dysfunction developed mainly in patients of group II with initially lower rates of ERF in combination with more pronounced LV dilation.

CHF is known to be associated with impaired lung ventilation function [16] and pulmonary gas exchange [17]. At the same time, the degree of these disorders is probably related to the occurrence and severity of pulmonary hypertension, which probably occurs in patients with CHF as a result of pulmonary congestion [17, 18].

In group II patients, there was a significant increase in Qs/Qt and P(A-a)O₂ indices, which may indicate not only the presence of interstitial edema, but also atelectasis. Indeed, there is quite a lot of data in the scientific literature indicating that one of the causes of the development of respiratory dysfunction is X-ray negative microatelectasis of lung tissue resulting from the

damaging effects of artificial circulation, and manifested by hypoxemia [19, 20]. Microatelectases resulting from systemic inflammation and damage to the alveolar capillary membrane can occupy up to 50 % of the lung tissue, which leads to an increase in intrapulmonary bypass Qs/Qt and impaired oxygenating lung function [21].

Low hemoglobin levels and a heart index at the lower limit of normal may also contribute to increased respiratory dysfunction in group II patients. In combination, this can have a direct effect on oxygen delivery and absorption, causing oxygen debt [22].

Thus, initially reduced respiratory function indicators and more severe heart failure in group II against the background of the adverse effects of artificial ventilation and artificial circulation probably lead to the formation of microatelectasis and more pronounced stagnation in the pulmonary circulation in this category of patients, which leads to the development of interstitial edema, moderate pulmonary hypertension, and a violation of the ventilation-perfusion ratio and ultimately to a violation of the diffusion of gases through the alveolar-capillary membrane.

Univariate analysis using the logistic regression method revealed a number of independent predictors among indicators of both the respiratory system and cardiac function (Table 5). It should be noted that the FEF₇₅ predictor was not statistically significant, which may likely indicate the variability of this indicator and the dependence of the results not only on the severity of concomitant pulmonary complications and the severity of CHF, but also on the degree of physical weakness of the patients [23–25]. The FEF₇₅ indicator reflects the condition of the small bronchi, and it largely depends on the muscular effort of the respiratory muscles. Obviously, in weakened patients,

the strength of the respiratory muscles may be insufficient to fully perform the breathing maneuver.

Using the ROC-analysis method, threshold values were determined for various indicators of the cardiorespiratory system. The largest area under the curve was characterized by the EDV and FEF_{50} indicators (Table 7). In addition, in the analysis, EDV demonstrated high sensitivity (80 %), so it can be recommended for stratifying the risk of developing respiratory dysfunction in patients planned for surgical treatment of LVGR.

The CHAID method was used to build a classification tree, resulting in a hierarchically ordered structure consisting of a root node (FVC indicator) and terminal nodes that characterize the best final outcomes. In the resulting model (Figure 3), terminal nodes 7, 8 and 5 characterize the categories of patients with an increased risk of developing respiratory dysfunction. In the analyzed cohort of patients, the largest share in the overall structure of the classification tree is occupied by node 7, consisting of a combination of connections $FVC \leq 89.5$ %, $EDV > 173.2$ ml and $FEF_{50} \leq 78.9$ %, which was identified in 16 patients (29.6 %) with a risk of developing respiratory dysfunction of 100 %.

Using multivariate analysis with logistic regression, a prognostic model was developed to predict the risk of developing respiratory dysfunction in patients after LVGR (Table 6). It included three factors: FVC, FEF_{50} and EDV. Moreover, the FVC indicator with a threshold value of 88 % showed fairly good sensitivity (80 %) in a univariate analysis, but its specificity (64.7 %) was low. However, within the framework of a multifactorial model, the prognostic value of this indicator turned out to be more significant. The sensitivity and specificity of the resulting model were 80 % and 82.3 %, respectively.

It has been shown that when assessing the influence of indicators of the cardiovascular and respiratory systems on the risk of developing respiratory dysfunction in patients after geometric reconstruction of the left ventricle, the use of multifactorial models and an integrated approach have an advantage over univariate analysis.

Conclusions

Based on the identified risk factors for the development of respiratory dysfunction in patients after the left ventricle geometric reconstruction, a prognostic model was developed, including three indicators — FVC, FEF_{50} and EDV.

According to the ROC-analysis data, the EDV and FEF_{50} indicators had the largest area under the curve. At the same time, the EDV indicator demonstrated a fairly high sensitivity, so it can be recommended for stratifying the risk of developing respiratory dysfunction in patients planned for surgery for LVGR.

Deterioration of gas exchange parameters on the first postoperative day was observed in all studied patients. However, significant respiratory dysfunction was observed precisely in patients with initially reduced parameters of the cardiorespiratory system at the preoperative stage.

Identified predictors of the development of respiratory dysfunction in patients after the left ventricle geometric reconstruction make it possible to stratify the risk of respiratory complications at the stage of planning the operation and take appropriate measures to improve the functionality of the cardiorespiratory system of patients before the upcoming surgical intervention.

References/Библиографический список

1. Liu Y, An Z, Chen J, Liu Y, Tang Y, Han Q, Lu F, Tang H, Xu Z. Risk factors for noninvasive ventilation failure in patients with post-extubation acute respiratory failure after cardiac surgery. *J Thorac Dis.* 2018 Jun;10(6):3319–3328. doi: 10.21037/jtd.2018.05.96.
2. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Chikwe J, Adams DH. Predictors and Early and Late Outcomes of Respiratory Failure in Contemporary Cardiac Surgery. *Chest.* 2008 Mar;133(3):713–721. doi: 10.1378/chest.07–1028.
3. Weissman C. Pulmonary Complications After Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004 Sep 17;8(3):185–211. doi: 10.1177/108925320400800303.
4. Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Early onset of acute pulmonary dysfunction after cardiovascular surgery. *Crit Care Med.* 1997 Nov;25(11):1831–1839. doi: 10.1097/00003246-199711000-00021.
5. Luo Z, Han F, Li Y, He H, Yang G, Mi Y, Ma Y, Cao Z. Risk factors for noninvasive ventilation failure in patients with acute cardiogenic pulmonary edema: A prospective, observational cohort study. *J Crit Care.* 2017 Jun;39:238–247. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.01.001.
6. 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*. 2017;(2 (104)):77–84. (In Russ). doi: 10.20333/2500136–2017–2–77–84. (in Russian). [Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А., Слепынина Ю.С., Барбараш 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].
7. Onohara D, Corporan DM, Kono T, Kumar S, Guyton RA, Padala M. Ventricular reshaping with a beating heart implant improves pump function in experimental heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 May;163(5): e343–e355. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.08.097.
 8. Bogaert J, Bosmans H, Maes A, Suetens P, Marchal G, Rademakers FE. Remote myocardial dysfunction after acute anterior myocardial infarction: impact of left ventricular shape on regional function. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1525–1534. doi: 10.1016/S0735–1097(00)00601-X.
 9. Badenes R, Lozano A, Belda FJ. Postoperative Pulmonary Dysfunction and Mechanical Ventilation in Cardiac Surgery. *Crit Care Res Pract*. 2015;2015:1–8. doi: 10.1155/2015/420513.
 10. Ignatenko GA, Dubovyk AV, Kontovsky EA, Tolstoy VA, Evtushenko IS, Kosheleva EN, Bryzhataya UO. Changes of external breathing function at patients with different stages of chronic heart failure at angina pectoris. *Vestnik of hygiene and epidemiology*. 2018;22(4):29–32. (in Russian). [Игнатенко Г.А., Дубовик А.В., Контовский Е.А., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Кошелева Е.Н., Брыжатая Ю.О. Изменения показателей функции внешнего дыхания у больных стенокардией напряжения в зависимости от тяжести хронической сердечной недостаточности // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2018. Т. 22. № 4. С. 29–32].
 11. Ivanov A, Yossef J, Tailon J, Worku BM, Gulkarov I, Tortolani AJ, Sacchi TJ, Briggs WM, Brener SJ, Weingarten JA, Heitner JF. Do pulmonary function tests improve risk stratification before cardiothoracic surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Apr;151(4):1183–1189.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.102.
 12. Thanavaro J, Taylor J, Vitt L, Guignon MS, Thanavaro S. Predictors and outcomes of postoperative respiratory failure after cardiac surgery. *J Eval Clin Pract*. 2020 Oct 25;26(5):1490–1497. doi: 10.1111/jep.13334.
 13. Reddi BA, Johnston SD, Bart S, Chan JC, Finnis M. Abnormal pulmonary function tests are associated with prolonged ventilation and risk of complications following elective cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2019 Nov 24;47(6):510–515. doi: 10.1177/0310057X19877188.
 14. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, Horton K, Ogunyankin KO, Palma RA, Velazquez EJ. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jan;32(1):1–64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.
 15. Ramalho SHR, Shah AM. Lung function and cardiovascular disease: A link. *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Feb;31(2):93–98. doi: 10.1016/j.tcm.2019.12.009.
 16. Cross TJ, Kim CH, Johnson BD, Lalande S. The interactions between respiratory and cardiovascular systems in systolic heart failure. *J Appl Physiol*. 2020 Jan 1;128(1):214–224. doi: 10.1152/japplphysiol.00113.2019.
 17. Taylor BJ, Smetana MR, Frantz RP, Johnson BD. Submaximal Exercise Pulmonary Gas Exchange in Left Heart Disease Patients With Different Forms of Pulmonary Hypertension. *J Card Fail*. 2015 Aug;21(8):647–655. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.04.003.
 18. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2017 Oct;19(10):1222–1229. DOI: 10.1002/ejhf.946.
 19. Lyuboshevskiy PA, Petrova MV, Zabusov AV, Frolov AN. Importance of epidural anesthesia and analgesia in prophylaxis of postoperative respiratory dysfunction and complications. *Herald of the Russian Scientific Center of Roentgen Radiology of the Ministry of Health of Russia*. 2012;2(12):10. (in Russian). [Любошевский П.А., Петрова М.В., Забусов А.В., Фролов А.Н. Значение эпидуральной анестезии и анальгезии в профилактике послеоперационной респираторной дисфункции и осложнений // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2012. Т. 2. № 12. С. 10].
 20. Bautin AE. The use of a combination of alveolar mobilization maneuver and endobronchial administration of exogenous surfactant in the complex treatment of acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *Intensive care herald*. 2015;(1):3–11. (in Russian). [Баутин А.Е. Использование сочетания маневра мобилизации альвеол и эндобронхиального введения экзогенного сурфактанта в комплексной терапии острого респираторного дистресс-синдрома после кардиохирургических вмешательств // Вестник интенсивной терапии. 2015. № 1. С. 3–11].
 21. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1997 Nov 1;87(5):1153–1163. doi: 10.1097/00000542–199711000–00020.
 22. Zatevahina MV, Farzudinov AF, Rahimov AA, Makrushin IM, Kvachantiradze GY. Transport of oxygen during geometrical reconstruction of the left ventricle in conjunction with coronary artery bypass grafting and using of high thoracic epidural anesthesia as a major component of general anesthesia. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2015;60(5):11–7. (in Russian). [Затевахина М.В., Фазрутдинов А.Ф., Рахимов А.А., Макрушин И.М., Квачатирадзе Г.Я. Транспорт кислорода при геометрической реконструкции левого желудочка в сочетании с аортокоронарным шунтированием с использованием высокой грудной эпидуральной анестезии как основного компонента общей анестезии // Анестезиология и реаниматология. 2015. Т. 60. № 5. С. 11–17].
 23. Schermer TR, Jacobs JE, Chavannes NH, Hartman J, Folgering HT, Bottema BJ, Van WC. Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax*. 2003;58(10):861–866. doi: 10.1136/thorax.58.10.861.
 24. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten, CPM, Gustafsson P. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153–161. doi: 10.1183/09031936.05.00034505.
 25. Melbye H, Medbø A, Crockett A. The FEV1/FEV6 ratio is a good substitute for the FEV1/FVC ratio in the elderly. *Prim Care Respir J*. 2006;15(5):294–298. doi: 10.1016/j.pcrj.2006.07.002.

Прогнозирование респираторной дисфункции у пациентов после геометрической реконструкции левого желудочка

М.М. Алшибая^{id}, М.Л. Мамалыга^{id}, М.А. Затенко^{id}✉, С.А. Данилов^{id}, И.В. Сливнева^{id}

Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева,
г. Москва, Российская Федерация
✉ mazatenko@bakulev.ru

Аннотация. *Актуальность.* Одним из наиболее частых осложнений после кардиохирургических вмешательств является респираторная дисфункция (РД). В группе с высоким риском находятся пациенты после геометрической реконструкции левого желудочка (ГРЛЖ) из-за наличия хронической сердечной недостаточности, а также сложности и объема хирургического вмешательства. На данный момент в клинической практике нет единого подхода к прогнозированию РД у пациентов данной группы. *Цель исследования:* выявить предикторы развития РД в раннем послеоперационном периоде у пациентов после ГРЛЖ. *Материалы и методы.* В исследование включено 54 пациента, перенесших операцию ГРЛЖ. Выделено две группы пациентов: группа I — пациенты без респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде ($n = 34$); группа II — пациенты с РД в раннем периоде ($n = 20$). Оценивали показатели сердечной функции, дыхательной системы и показатели газообмена в до- и раннем послеоперационном периоде. *Результаты и обсуждение.* Показатели ЭХО-КГ и спирометрии в группе с РД были снижены до операции относительно группы I (FVC на 10,9 %, $p = 0,009$; КДО на 27 %, $p = 0,004$). Пациенты с РД в первые сутки после операции характеризовались выраженным нарушением газообмена относительно пациентов группы I (PaO_2/FiO_2 снижен на 45,1 %, $p < 0,001$; Qs/Qt увеличено на 71,4 %, $p < 0,001$). Была разработана многофакторная модель, в которую вошли три базовых предиктора развития РД: FVC, FEF_{50} и КДО. При снижении показателей модели на 1 % риск развития РД возрастал на 33,5 %, 24,8 % и снижался на 6,5 % соответственно. По данным ROC-анализа, наибольшую значимость имели показатели FEV_3 ($AUC 0,829 \pm 0,079$) и КДО ($0,838 \pm 0,087$). Для оценки риска развития РД было построено дерево классификации. Узел 7 характеризуется самым высоким риском при следующих параметрах: $FVC \leq 89,5\%$, $КДО > 173,2$ мл, $FEF_{50} \leq 78,9\%$. *Выводы.* Нарушение газообмена в первые сутки после операции выявлено у всех исследуемых пациентов, однако выраженная РД наблюдалась именно у пациентов с наиболее сниженными параметрами кардиореспираторной системы до операции. Разработанная модель прогнозирования РД у пациентов после ГРЛЖ позволяет оценить риск респираторных осложнений на этапе планирования операции и подготовить кардиореспираторную систему пациента к предстоящему хирургическому вмешательству.

Ключевые слова: геометрическая реконструкция левого желудочка, респираторная дисфункция, прогнозирование, предикторы, спирометрия

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. 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, М.М. Алшибая, М.Л. Мамалыга, М.А. Затенко, И.В. Сливнева — редактирование.

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

Этическое утверждение — исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (протокол № 5 от 07.10.2023 г.).

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 27.01.2024. Принята 07.03.2024

Для цитирования: *Alshibaya M.M., Zatenko M.A., Mamalyga M.L., Danilov S.A., Slivneva I.V.* Respiratory dysfunction prediction in patients after the left ventricle geometric reconstruction // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 178–191. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–178–191

Corresponding author: Mark A. Zatenko — instructor-methodologist in physiotherapy exercises in 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: mazatenko@bakulev.ru

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

Slivneva I.V. ORCID 0000–0001–7935–7093

Ответственный за переписку: Затенко Марк Александрович — инструктор-методист по ЛФК Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева МЗ РФ, Россия, 121552, г. Москва, Рублевское шоссе д. 135. E-mail: mazatenko@bakulev.ru

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

Мамалыга М.Л. SPIN 1857–9594; ORCID 0000–0001–9605–254X

Затенко М.А. SPIN 9084–0481; ORCID 0000–0003–3767–6293

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

Сливнева И.В. SPIN 6473–7096; ORCID 0000–0001–7935–7093




DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-192-205

EDN: ZYKOPW

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Особенности функциональных возможностей нервной системы подростков с различным типом регуляции сердечного ритма

Г.А. Яманова¹  , Р.А. Кудрин¹ , А.А. Антонова² ¹ Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация² Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Российская Федерация galina_262@mail.ru

Аннотация. *Актуальность.* Одной из актуальных проблем возрастной физиологии на протяжении длительного времени остается исследование процессов функционирования систем организма в подростковый период. Изучение взаимосвязей регуляторных механизмов, задействованных в формировании адекватного адаптационного ответа в этот период, является актуальным направлением физиологических исследований. *Цель.* Изучить особенности функциональных возможностей нервной системы учащихся разного возраста в зависимости от преобладающего контура регуляции сердечного ритма (СР). *Материалы и методы.* Исследование проведено среди 323 учащихся казачьего кадетского корпуса мужского пола в возрасте от 10 до 17 лет. Для регистрации и анализа вариабельности сердечного ритма, а также оценки функциональных возможностей нервной системы использовался аппаратно-программный комплекс «Здоровье-экспресс-2» («Медицинские компьютерные системы», Россия). *Результаты и обсуждение.* Подавляющее большинство учащихся кадетского корпуса характеризуются умеренным преобладанием автономного контура регуляции СР. Пик напряжения регуляторных механизмов наблюдается в возрасте 12–13 лет. С усилением влияния автономного контура регуляции СР снижаются показатели функциональных возможностей нервной системы у детей в возрасте 12–13 и 16–17 лет. Устойчивость реакции учащихся 12–13 лет ниже среди детей II, III, IV категорий регуляции СР по сравнению с детьми I категории. Выраженное различие показателей устойчивости реакции учащихся IV категории регуляции сердечного ритма может свидетельствовать о неадекватной реакции нервной системы в зависимости от условий обучения. Возрастная динамика показателей функциональных возможностей нервной системы учащихся имеет сходные изменения для категорий регуляции ритма с выраженным преобладанием либо центрального контура, либо автономного контура. *Выводы.* Значимость силы влияния различных отделов вегетативной нервной системы подтверждена возрастными изменениями параметров функционирования нервной системы учащихся с различным типом регуляции СР. Полученные результаты позволяют сделать вывод о сложной взаимосвязи функциональных возможностей и механизмов регуляции организма учащихся в условиях обучения.

Ключевые слова: адаптация, регуляторные системы, вариабельность сердечного ритма, функциональные свойства нервной системы, вегетативный тонус

© Яманова Г.А., Кудрин Р.А., Антонова А.А., 2024



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

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Кудрин Р.А., Яманова Г.А. — концепция и дизайн исследования. Яманова Г.А., Антонова А.А. — литературный поиск, обработка материала. Яманова Г.А., Кудрин Р.А. — анализ и интерпретация данных. Яманова Г.А. Антонова А.А. — написание и редактирование текста. 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. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом Астраханского государственного медицинского университета.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. Перед началом исследования все участники исследования дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Поступила 13.02.2024. Принята 08.04.2024.


Для цитирования: Яманова Г.А., Кудрин Р.А., Антонова А.А. Особенности функциональных возможностей нервной системы подростков с различным типом регуляции сердечного ритма // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 192–205. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–192–205

Features of the nervous system of adolescents with different type of regulation of the heart rate

Galina A. Yamanova¹  , Rodion A. Kudrin¹ , Alyena A. Antonova² 

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

² Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

 galina_262@mail.ru

Annotation. Abstract. One of the urgent problems of age-related physiology for a long time remains the study of the processes of functioning of body systems in adolescence. The study of the interrelationships of the regulatory mechanisms involved in the formation of an adequate adaptive response during this period is an urgent area of physiological research. *Aim.* To study the features of the functional capabilities of the nervous system of students of different ages, depending on the prevailing contour of heart rate (HR) regulation. *Materials and Methods.* The study was conducted among 323 male students of the Cossack cadet corps aged 10 to 17 years. The software complex “Health-express-2” (“Medical Computer Systems”, Russia) was used to register and analyze heart rate variability, as well as to assess the functionality of the nervous system. *Results and Discussion.* The vast majority of students in the cadet corps are characterized by a moderate predominance of the autonomous circuit of HR regulation. The peak tension of the regulatory mechanisms is observed at the age of 12–13 years. With the increased influence of the autonomous circuit of HR regulation, indicators of the functional capabilities of the nervous system in children

aged 12–13 and 16–17 years decrease. The stability of the reaction of students aged 12–13 years is lower among children of II, III, IV categories of HR regulation compared with children of I category. A marked difference in the stability of the reaction of students of the IV category of HR regulation may indicate an inadequate reaction of the nervous system, depending on the learning conditions. The age dynamics of indicators of the functional capabilities of the nervous system of students has similar changes for categories of rhythm regulation with a pronounced predominance of either the central contour or the autonomous contour. *Conclusions.* The significance of the influence of various departments of the autonomic nervous system is confirmed by age-related changes in the parameters of the functioning of the nervous system of students with different types of HR regulation. The results obtained allow us to conclude about the complex relationship between the functional capabilities and mechanisms of regulation of the body of students in the learning environment.

Keywords: adaptation, regulatory systems, heart rate variability, functional properties of the nervous system, autonomic tone

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

Author contributions. Kudrin R.A., Yamanova G.A. — concept and design of the study; Yamanova G.A., Antonova A.A. — literary search, data analysis; Yamanova G.A., Kudrin R.A. — data analysis and interpretation; Yamanova G.A. Antonova A.A. — writing and editing the text. All the authors made significant contributions to the development of the concept, research and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication. All authors have made significant contributions to the development concepts, research, and manuscript writing, read and approved final version before publication.

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

Ethics approval. The protocol of the study was approved by the Local Ethics Committee of Astrakhan State Medical University.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. Before starting the study, all participants 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), the processing of personal data and consent to publication. Received 13.02.2024. Accepted 08.04.2024.

For citation: Yamanova GA, Kudrin RA, Antonova AA. Features of the nervous system of adolescents with different type of regulation of the heart rate. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):192–205. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–192–205

Введение

Одной из актуальных проблем возрастной физиологии на протяжении длительного времени остается исследование процессов функционирования систем организма в критические периоды. Особое внимание при этом уделяется периоду подросткового возраста, что обусловлено многофакторным влиянием среды, как эндо- так и экзогенного характера [1]. Современный ритм жизни, характеризующийся большими объемами информационной нагрузки, высоким темпом смены условий жизнедеятельности, разнообразием негативных факторов внешней среды (физических,

химических, биологических, социальных и др.) на фоне перестройки метаболизма в период полового созревания, а также с учетом неравномерности роста и развития различных органов и систем, создают повышенные требования к возможностям саморегуляции организма и его адаптационным резервам [2, 3].

Вегетативно-гуморальная регуляция, являясь основой формирования адаптационных реакций, обеспечивает адекватный уровень функционирования всех систем организма [4]. Эффективность процессов саморегуляции организма определяются ее индивидуальными особенностями, ос-

нованными на преобладании одного из отделов вегетативной нервной системы (ВНС), а также психоэмоциональных и когнитивных компонентов реагирования на стрессоры внешней и внутренней среды [5].

Важным компонентом в процессе адаптации к факторам внешней среды, в том числе социальным, является регулирующая деятельность центральной нервной системы (ЦНС) и ее типологическим особенностям. В условиях интенсивного влияния информационной нагрузки в период школьного обучения нужно учитывать исключительную важность функционального состояния ЦНС. Особенности протекания нервных процессов обеспечивают быстрое формирование и поддержание функциональной системы, направленной на осуществление когнитивной деятельности [6, 7]. Успешность адаптации во многом определяется конечным результатом целенаправленной деятельности (акцептор результата действия), который формируется как результат сложного взаимодействия различных отделов головного мозга [8–11]. В случае достижения ожидаемого результата деятельности происходит формирование положительных эмоций и фиксация в памяти системы нервных соотношений, которая обеспечила успешное достижение цели. Если же запланированный результат не достигает ожидаемых параметров, возникает отрицательный эмоциональный ответ. Интегрированная деятельность ВНС и эндокринных механизмов обеспечивают соматизацию эмоций и формирование поведенческих индивидов. Снижению адаптационных резервов ребенка в условиях влияния внешней среды способствуют стрессовые ситуации, которые сопровождаются состоянием тревоги, расстройствами поведения, социальной дезадаптацией, что приводит к развитию вторичных соматоформных и гуморальных реакций.

В настоящее время признается высокая значимость и показательность исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР), как одного из методов оценки модуляции вегетативной нервной системы в синусовом узле сердца. Преобладание центрального или автономного контура регуляции

объясняют различный уровень зрелости регуляторных систем [12–15]. Высокая ВСР свидетельствует об эффективности вегетативных механизмов саморегуляции и адаптированности, в то время как низкая или пониженная ВСР часто свидетельствуют о нарушениях [16–20].

Таким образом, изучение взаимосвязей регуляторных механизмов, задействованных в формировании адекватного адаптационного ответа в период подросткового возраста, является актуальным направлением физиологических исследований.

Цель исследования. Изучить особенности функциональных возможностей нервной системы учащихся разного возраста в зависимости от преобладающего контура регуляции сердечного ритма

Материалы и методы

Исследование проводилось среди 323 учащихся казачьего кадетского корпуса мужского пола в возрасте от 10 до 17 лет. В зависимости от возраста дети были распределены на четыре группы: 10–11, 12–13, 14–15, 16–17 лет. Участники и их законные представители дали добровольное письменное информированное согласие на участие. Исследование было проведено согласно этическим принципам Хельсинкской декларации по проведению биомедицинских исследований с участием человека и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Исследование ВСР осуществлено с использованием аппаратно-программного комплекса «Здоровье-экспресс-2» («Медицинские компьютерные системы», Россия).

В качестве группирующих критериев по преимущественному контуру регуляции сердечного ритма (СР) использованы показатели стресс-индекса (SI), абсолютные показатели медленных волн 2-го порядка — очень низкочастотные спектральные компоненты (VLF), абсолютный уровень суммарной активности регуляторных систем (TP) [21]. С учетом значений вышеперечисленных показателей учащиеся были разделены на четыре категории:

I категория — с умеренным преобладанием центрального контура (ЦК) регуляции СР — $VLF > 240 \text{ мс}^2$; $SI > 100 \text{ у.е.}$;

II категория — с выраженным преобладанием центрального контура регуляции СР — $VLF < 240 \text{ мс}^2$; $SI > 100 \text{ у.е.}$;

III категория — с умеренным преобладанием автономного контура (АК) регуляции СР — $VLF > 240 \text{ мс}^2$; $SI = 25\text{--}100 \text{ у.е.}$;

IV категория — с выраженным преобладанием автономного контура регуляции СР — $VLF > 500 \text{ мс}^2$, $SI < 25 \text{ у.е.}$; $TP > 8000\text{--}10000 \text{ мс}^2$.

Уровень функциональных возможностей нервной системы учащихся исследовали с использованием «Система контроля уровня стресса» (модуль аппаратно-программного комплекса «Здоровье-экспресс-2») на основе анализа результатов определения простой (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР). Резльтирующими критериями приняты: функциональный уровень системы (ФУС), устойчивость реакции (УР), уровень функциональных возможностей (УФВ).

Анализ результатов исследования, а также статистическая обработка проводились с помощью программного обеспечения Microsoft Excel (версия 16.68, Microsoft Corporation, США) и пакета статистических программ Statistica (версия 10, TIBCO Software Inc., США). Результаты представлены в формате относительных показателей и средних величин (М). Нормальность распределения выборок оценивалась на основании критерия Колмогорова-Смирнова ($n \geq 50$).

Статистическая значимость различий групп исследования определялась посредством непарного *t*-критерия Стьюдента и *U*-критерия Манна-Уитни. Корреляционная зависимость исследуемых показателей определялась при помощи коэффициента ранговой корреляции r_{xy} Спирмена. Пороговое значение достигнутого уровня значимости *p* принято равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа данных относительного распределения учащихся по категориям регуляции

СР продемонстрировали преобладание III категории среди всех типов, указывая на оптимальное состояние адаптационных механизмов у большинства учащихся исследуемой группы.

Однако количество учащихся с умеренным преобладанием ЦК (I категория) статистически значимо оказалось больше у детей в возрасте 12–13 лет ($p = 0,034$), что свидетельствует о повышенном напряжении регуляторных механизмов в этот период. Однако количество учащихся этой категории было на 7,1 % меньше в возрасте 14–15 лет ($p = 0,071$) и на 8,4 % — в возрасте 16–17 лет ($p = 0,042$), что указывает на восстановление адаптационных возможностей с возрастом (табл. 1). Рост количества учащихся с выраженным преобладанием ЦК регуляции СР в возрасте 12–13 лет можно объяснить периодом полового созревания.

Процент детей, относящихся ко II категории, не меняется с возрастом ($p = 0,4$), однако статистически значимые различия между группой 10–11 и 14–15 лет ($p = 0,038$), указывают на снижение количества детей с выраженным преобладанием ЦК регуляции СР в этом возрасте (табл. 1). В то же время следует отметить, что количество учащихся II категории регуляции СР с наибольшим напряжением регуляторных механизмов больше числа учащихся, отнесенных к I категории в возрасте 10–11 лет ($p = 0,021$) и в возрасте 16–17 лет ($p = 0,020$) (табл. 1).

Наблюдается постепенный рост количества детей с выраженным преобладанием АК регуляции СР с возрастом ($p = 0,03$) (табл. 1). Рост показателей, демонстрирующих преобладание IV категории среди учащихся, может отражать высокий уровень тренированности среди профессиональных спортсменов. В то же время, по мнению Н.И. Шлык (2019), у детей, испытывающих физические нагрузки, характерные для общеобразовательных учреждений, даже с учетом дополнительной физической активности в кадетских учреждениях может быть индикатором состояния переутомления и перетренированности [22].

Таблица 1

Относительное распределение учащихся разного возраста по категориям регуляции СР,%
(статистический критерий t-критерий Стьюдента для независимых выборок)

Регуляция СР	10–11 лет (n = 105)	12–13 лет (n = 104)	14–15 лет (n = 93)	16–17 лет (n = 68)
I категория	4,8 (n = 5)	12,5 (n = 13)	5,4 (n = 5)	4,4 (n = 3)*
II категория	26,7 (n = 28)**	17,3 (n = 18)	12,9 (n = 12)**	14,7 (n = 10)**
III категория	62,9 (n = 66)**	62,5 (n = 65)**	70,9 (n = 66)**	67,6 (n = 46)**
IV категория	5,7 (n = 6)	7,7 (n = 8)	10,8 (n = 10)	13,2 (n = 9)

Примечание: СР – сердечный ритм; * – статистически значимые различия при сравнении учащимися 12–13 лет; ** – статистически значимые различия при сравнении с I категорией регуляции СР.

Table 1

Relative distribution of students of different ages by categories of CP regulation,%
(statistical criterion t-Student's criterion for independent samples)

Regulation of HR	10–11 years (n = 105)	12–13 years (n = 104)	14–15 years (n = 93)	16–17 years (n = 68)
I category	4,8 (n = 5)	12,5 (n = 13)	5,4 (n = 5)	4,4 (n = 3)*
II category	26,7 (n = 28)**	17,3 (n = 18)	12,9 (n = 12)**	14,7 (n = 10)
III category	62,9 (n = 66)**	62,5 (n = 65)**	70,9 (n = 66)**	67,6 (n = 46)**
IV category	5,7 (n = 6)	7,7 (n = 8)	10,8 (n = 10)	13,2 (n = 9)

Note: HR – heart rate; * – statistically significant differences when compared with the pupils of 12–13 years; ** – statistically significant differences when compared with the I category of HR regulation.

Динамика УР среди учащихся 12–13 лет отражает снижение этого показателя среди детей II, III, IV категории регуляции СР. Напротив, среди детей с I категории регуляции СР выявлен скачок показателя УР ($p = 0,004$).

Заметен рост этого показателя в 14–15 лет у учащихся II ($p = 0,07$) и, особенно, IV ($p = 0,034$) категории регуляции СР, что является результатом адаптации таких детей к условиям обучения. Однако в 16–17-летнем возрасте отмечено снижение УР во всех категориях регуляции СР.

Выраженное различие показателей УР учащихся IV категории регуляции СР может свидетельствовать

о неадекватной реакции нервной системы в зависимости от условий обучения (рис. 1).

Учащиеся III категории регуляции СР характеризуются наиболее стабильными показателями УР, соответствующими средним возрастным, что может свидетельствовать об устойчивости регуляторных механизмов и адаптационных процессов.

При изучении функциональной активности ЦНС среди детей в возрасте 10–11 лет выявлена прямая корреляционная зависимость УР от категории регуляции СР ($r = 0,3$), слабая обратная корреляционная зависимость с УФВ ($r = -0,2$) и слабая обратная связь с ФУС ($r = -0,2$)(табл. 2).

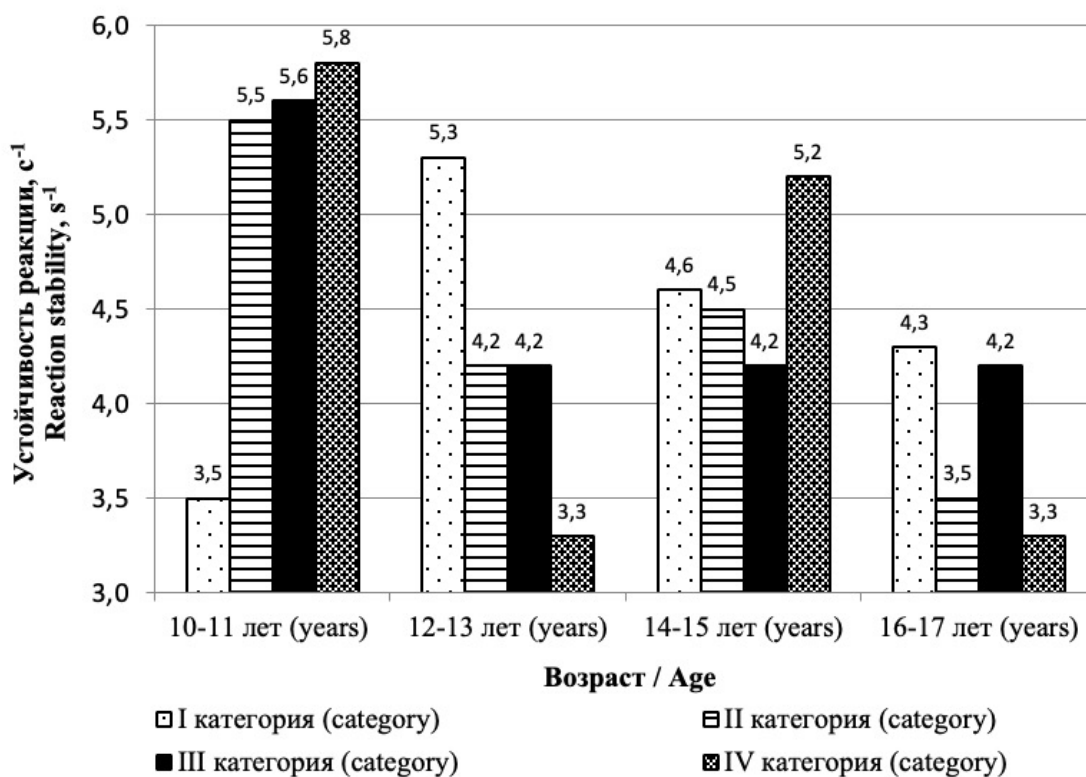


Рис. 1. Сравнительный анализ устойчивости реакции среди учеников разного возраста (M)

Fig. 1. Comparative analysis of reaction stability among students of different ages (M)

Учащиеся III категории регуляции СР характеризуются наиболее стабильными показателями УР, соответствующими средним возрастным, что может свидетельствовать об устойчивости регуляторных механизмов и адаптационных процессов.

При изучении функциональной активности ЦНС среди детей в возрасте 10–11 лет выявлена прямая корреляционная зависимость УР от категории регуляции СР ($r = 0,3$), слабая обратная корреляционная зависимость с УФВ ($r = -0,2$) и слабая обратная связь с ФУС ($r = -0,2$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели корреляционной зависимости функциональных возможностей нервной системы от категории регуляции коэффициент СР (коэффициент ранговой корреляции гху Спирмена)

Категория регуляции СР	Устойчивость реакции, с ⁻¹	Уровень функциональных возможностей, с ⁻²	Функциональный уровень системы, с ⁻²
10–11 лет (Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), n = 105)			
I	2,6 (1,7; 3,8)	13,6 (7,2; 19,6)	62,9 (42,7; 76,5)
II	3,3 (1,9; 4,7)	15,9 (9,7; 21,5)	67,4 (44,9; 71,3)
III	5,1 (3,1; 7,2)	11,2 (7,3; 19,4)	61,9 (43,5; 83,7)
IV	2,5 (1,6; 5,1)	10,8 (8,7; 16,1)	51,7 (31,1; 68,0)
r	0,3	-0,2	-0,2

Окончание табл. 2

Категория регуляции СР	Устойчивость реакции, с ⁻¹	Уровень функциональных возможностей, с ⁻²	Функциональный уровень системы, с ⁻²
12–13 лет (Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), n = 104)			
I	5,2 (4,2; 6,9)	28,5 (19,6; 35,2)	97,6 (82,9; 107,9)
II	4,5 (2,3; 5,8)	23,4 (13,2; 28,2)	77,52 (64,1; 94,3)
III	4,0 (2,2; 5,9)	20,9 (10,2; 29,2)	87,7 (59,2; 97,3)
IV	3,3 (1,9; 4,7)	14,1 (10,9; 24,5)	65,2 (53,4; 81,8)
r	-0,2	-0,94	-0,82
14–15 лет (Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), n = 93)			
I	4,0 (3,4; 6,4)	18,3 (15,1; 32,5)	74,6 (66,7; 98,3)
II	4,6 (3,5; 6,1)	21,1 (16,7; 32,2)	77,7 (71,4; 108,5)
III	4,0 (2,3; 5,7)	22,9 (15,8; 30,3)	88,4 (54,4; 105,1)
IV	4,8 (2,8; 6,3)	28,5 (16,4; 36,2)	97,5 (60,0; 107,7)
r	0,3	0,1	0,2
16–17 лет (Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), n = 68)			
I	3,5 (3,3; 5,8)	16,8 (15,8; 30,8)	91,4 (90,4; 102,5)
II	3,6 (2,3; 4,6)	18,0 (10,9; 23,9)	72,3 (53,3; 85,3)
III	4,0 (2,5; 5,7)	18,8 (11,7; 30,4)	74,8 (58,2; 98,1)
IV	2,6 (2,2; 5,1)	12,5 (9,5; 23,9)	58,5 (49,8; 88,4)
r	-0,2	-0,1	0,3

Table 2

Indicators of the correlation dependence of the functional capabilities of the nervous system on the category of regulation heart rate coefficient (Spearman's rank correlation coefficient r_{xy})

Regulation of HR	Reaction stability, s ⁻¹	The level of functionality, s ⁻²	The functional level of the system, s ⁻²
10–11 years (Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), n = 105)			
I	2,6 (1,7; 3,8)	13,6 (7,2; 19,6)	62,9 (42,7; 76,5)
II	3,3 (1,9; 4,7)	15,9 (9,7; 21,5)	67,4 (44,9; 71,3)
III	5,1 (3,1; 7,2)	11,2 (7,3; 19,4)	61,9 (43,5; 83,7)
IV	2,5 (1,6; 5,1)	10,8 (8,7; 16,1)	51,7 (31,1; 68,0)
r	2,6 (1,7; 3,8)	13,6 (7,2; 19,6)	62,9 (42,7; 76,5)
12–13 years (Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), n = 104)			
I	5,2 (4,2; 6,9)	28,5 (19,6; 35,2)	97,6 (82,9; 107,9)
II	4,5 (2,3; 5,8)	23,4 (13,2; 28,2)	77,52 (64,1; 94,3)
III	4,0 (2,2; 5,9)	20,9 (10,2; 29,2)	87,7 (59,2; 97,3)
IV	3,3 (1,9; 4,7)	14,1 (10,9; 24,5)	65,2 (53,4; 81,8)
r	-0,2	-0,94	-0,82

End of the table 2

Regulation of HR	Reaction stability, s ⁻¹	The level of functionality, s ⁻²	The functional level of the system, s ⁻²
14–15 years (Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), n = 93)			
I	4,0 (3,4; 6,4)	18,3 (15,1; 32,5)	74,6 (66,7; 98,3)
II	4,6 (3,5; 6,1)	21,1 (16,7; 32,2)	77,7 (71,4; 108,5)
III	4,0 (2,3; 5,7)	22,9 (15,8; 30,3)	88,4 (54,4; 105,1)
IV	4,8 (2,8; 6,3)	28,5 (16,4; 36,2)	97,5 (60,0; 107,7)
r	0,3	0,1	0,2
16–17 years (Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅), n = 68)			
I	3,5 (3,3; 5,8)	16,8 (15,8; 30,8)	91,4 (90,4; 102,5)
II	3,6 (2,3; 4,6)	18,0 (10,9; 23,9)	72,3 (53,3; 85,3)
III	4,0 (2,5; 5,7)	18,8 (11,7; 30,4)	74,8 (58,2; 98,1)
IV	2,6 (2,2; 5,1)	12,5 (9,5; 23,9)	58,5 (49,8; 88,4)
r	-0,2	-0,1	0,3

Анализ результатов исследования функциональных возможностей нервной системы выявил их связь с доминирующим типом регуляции СР (табл. 2).

Изменения показателей функциональных возможностей системы наиболее устойчивы в возрасте 12–13 лет. При этом стоит отметить, что снижение показателей функциональных возможностей нервной системы также зависит от степени выраженности влияния как автономного, так и центрального контуров регуляции СР. Чем более выражено влияние того или иного контура, тем меньше показатели активности функциональных возможностей нервной системы.

Устойчивость связи у детей 14–15 лет между показателями функциональных возможностей нервной системы и контуром регуляции СР слабая. При этом наиболее высокие показатели показателей НС были зарегистрированы среди детей IV категории регуляции СР.

Возрастная динамика показателей функциональных возможностей НС учащихся имеет сходные изменения для II и IV категорий регуляции СР, которые характеризуются выраженным преобладанием

либо центрального контура — I категория, либо автономного контура — IV категория.

Для учащихся со II и IV категорией регуляции СР характерно постепенное увеличение показателей к 14–15-летнему возрасту, значения которых значительно снижаются в возрасте 16–17 лет (рис. 3, 5). Возрастная динамика показателей свидетельствует о постепенном совершенствовании регуляторных влияний нервной системы.

Учащиеся I категории регуляции СР характеризуются более быстрым ростом показателей функциональных возможностей НС нервной системы, но с незначительным их снижением показателей в возрасте 16–17 лет (рис. 2). Наиболее стабильный процесс роста функциональных возможностей адаптации наблюдается у учащихся III категории регуляции СР (рис. 4).

В то же время абсолютные показатели уровня функциональных возможностей учащихся II и IV категории регуляции СР ниже, чем среди детей I и III категории в возрасте 10–13 лет, и достигают их значений только к 14–15 годам (рис. 2, 3, 4, 5).

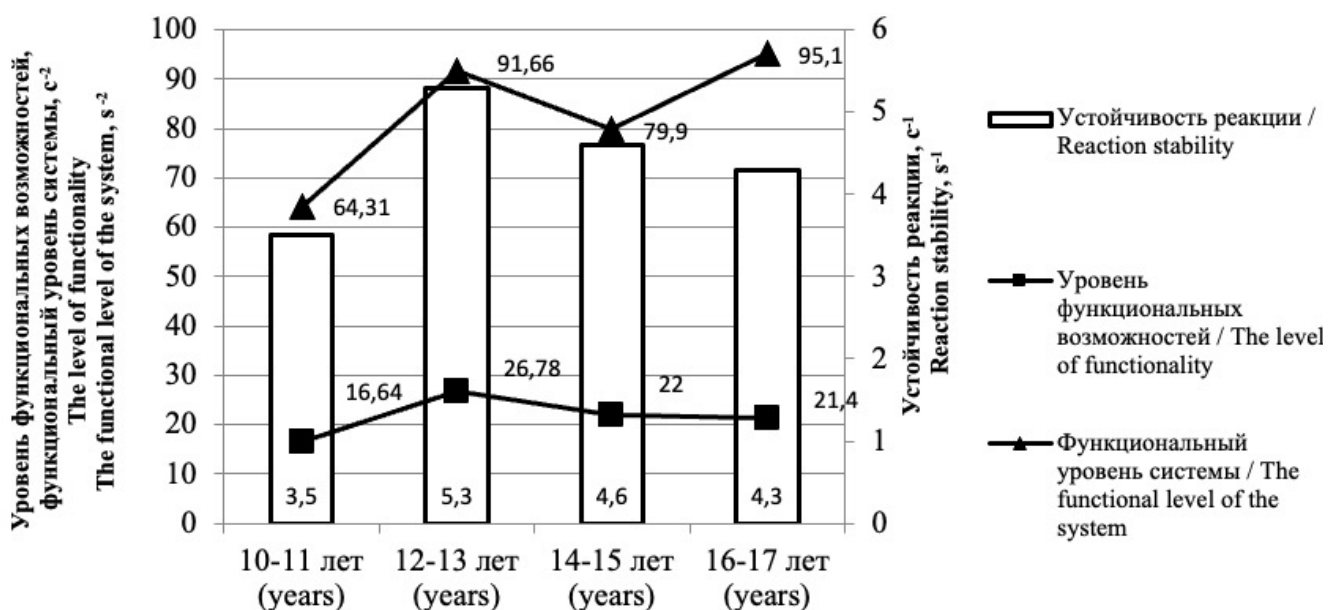


Рис. 2. Возрастная динамика показателей функциональных возможностей НС детей I категории регуляции СР
 Fig. 2. Age-related dynamics of indicators of functional capabilities of the nervous system of children of the I category of heart rate regulation

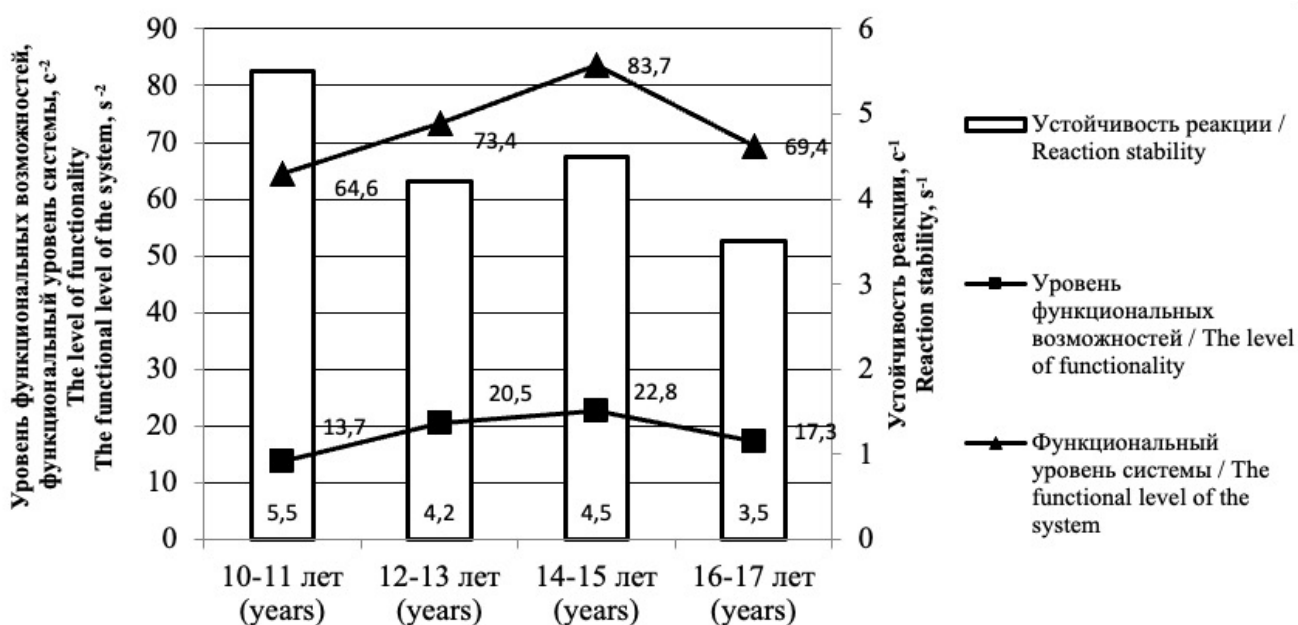


Рис. 3. Возрастная динамика показателей функциональных возможностей НС детей II категории регуляции СР
 Fig. 3. Age-related dynamics of indicators of functional capabilities of the nervous system of children of the II category of heart rate regulation

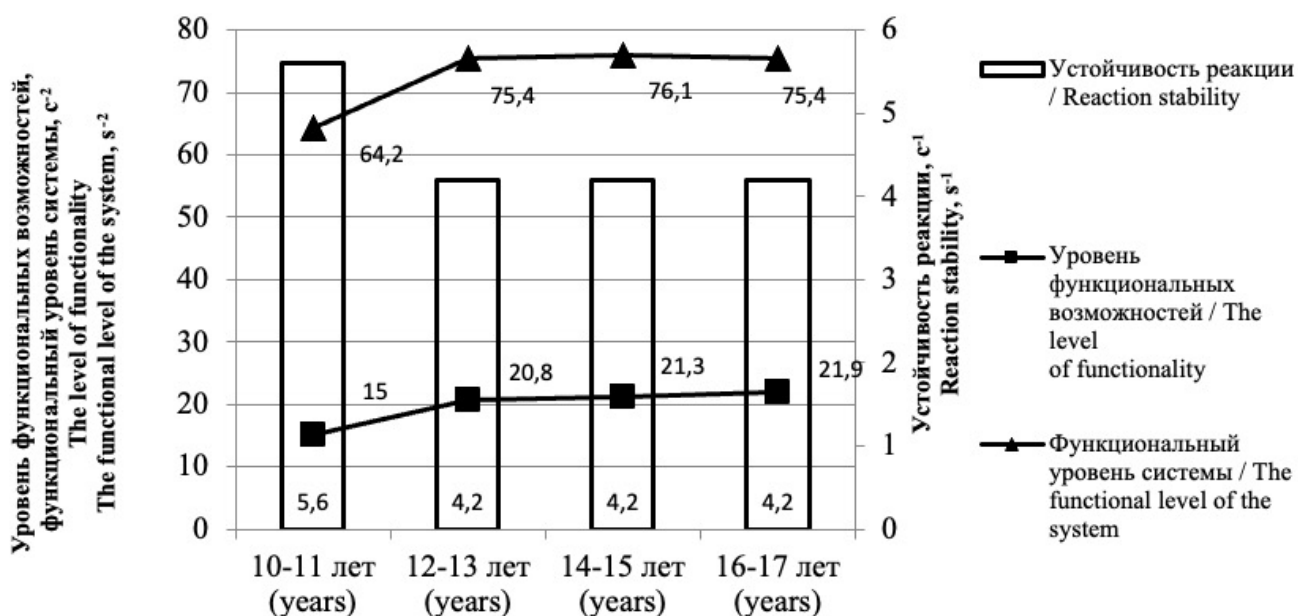


Рис. 4. Возрастная динамика показателей функциональных возможностей НС детей III категории регуляции СР
 Fig. 4. Age-related dynamics of indicators of functional capabilities of the nervous system of children of the III category of heart rate regulation

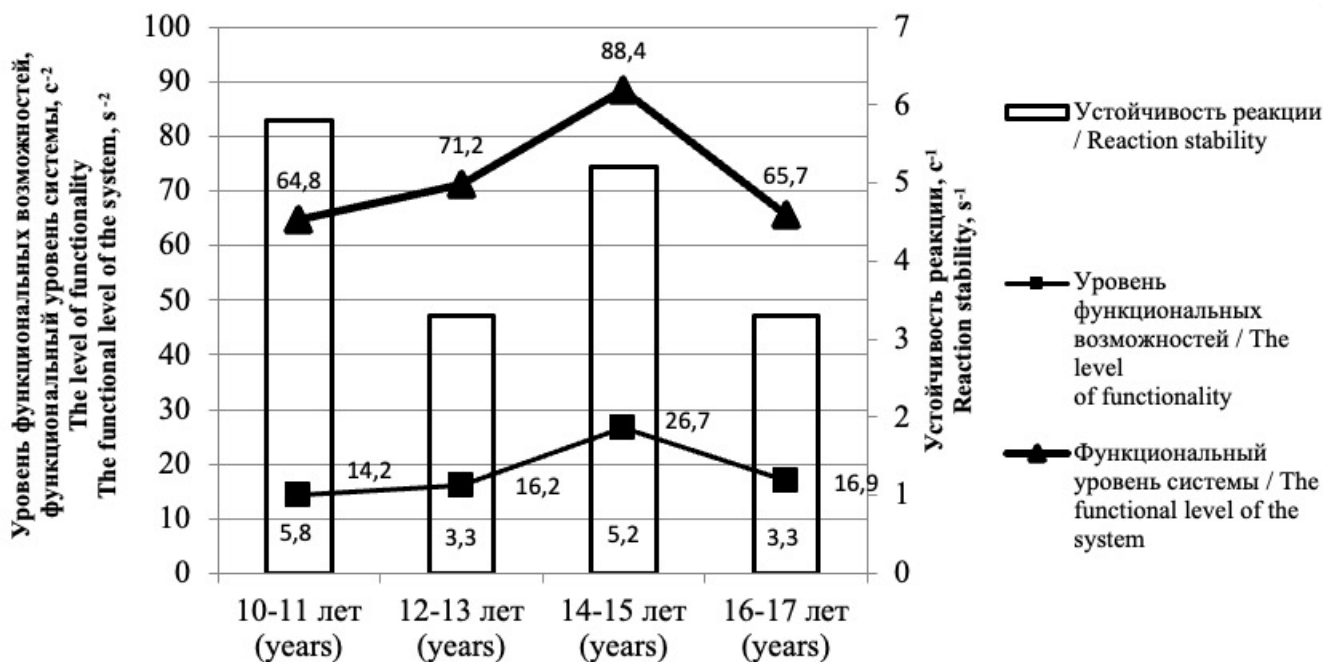


Рис. 5. Возрастная динамика показателей функциональных возможностей НС детей IV категории регуляции СР
 Fig. 5. Age-related dynamics of indicators of functional capabilities of the nervous system of children of the IV category of heart rate regulation

Выводы

1. У большинства учащихся выявлено умеренное преобладание автономного контура регуляции СР во всех возрастных группах, что свидетельствует об успешности процессов адаптации и регуляции в условиях обучения. Пик напряжения регуляторных механизмов наблюдается в возрасте 12–13 лет, так как увеличивается процент детей с преобладанием ЦК регуляции СР. Выраженное преобладание ЦК регуляции встречается чаще, чем умеренное среди учащихся в возрасте 10–11 и 16–17 лет. Количество детей с выраженным преобладанием АК растет во всех возрастных группах.

2. С ростом преобладания АК регуляции сердечного ритма снижаются показатели функциональных возможностей НС у детей в возрасте 12–13 и 16–17 лет.

3. Наиболее устойчивая связь показателей функциональных возможностей нервной системы и категории регуляции сердечного ритма выявлена в возрасте 12–13 лет. Отмечается снижение функциональных возможностей нервной системы с ростом активности как автономного, так и центрального контуров регуляции, что свидетельствует о напряжении регуляторных механизмов в обоих случаях.

4. Возрастная динамика показателей функциональных возможностей НС учащихся, характеризующихся различным типом регуляции СР указывает на значимость силы влияния симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

5. Результаты исследования расширяют представления о взаимосвязи функциональных возможностей организма ребенка и успешности формирования адаптационных механизмов в различных условиях обучения.

Библиографический список

1. Свиридова Н.Н. Подростковый возраст как объект исследования современных возрастной физиологии и психофизиологии // *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2020. № 3. С. 95–104.
2. Быкова Н.Л., Геращенко Э.Ф., Неуймина Г.И. Анализ показателей физического развития подростков в различных по загрязнению окружающей среды районах республики Крым // *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2020. № 4. С. 12–16.

3. Грицина О.П., Транковская Л.В., Семанов Е.В., Лисецкая Е.А. Факторы, формирующие здоровье современных детей и подростков // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020. № 3. С. 19–24.

4. Логачева И.В., Гуничева Е.А., Брук И.В. Особенности функционального состояния и вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у подростков с артериальной гипертензией 1 степени // *Артериальная гипертензия*. 2010. № 16. С. 552–558.

5. Казин Э.М., Варич Л.А., Тарасова О.Л., Четверик О.Н., Кошко Н.Н., Арлашева Л.В., Немолочная Н.В. Комплексный психофизиологический подход к оценке адаптивных возможностей обучающихся подросткового возраста с различными типами вегетативной регуляции // *Вестник Кемеровского государственного университета*. 2020. Т. 22. № 2. С. 444–454. doi:10.21603/2078–8975–2020–22–2–444–454

6. Clarke S., Horeczko T., Cotton D., Bair A. Heart rate, anxiety and performance of residents during a simulated critical clinical encounter: a pilot study. *BMC Medical Education*. 2014. № 14. P. 153. doi:10.1186/1472–6920–14–153.

7. Дроздовский А.К. Современные исследования проявлений баланса нервных процессов возбуждения и торможения по их величине // *Институт психологии Российской академии наук. Организационная психология и психология труда*. 2021. № 6. С. 99–112. doi:10.38098/ipran.opwp_2021_19_2_005

8. Бердников Д.В., Бобынцев И.И., Апчел В.Я. Саморегуляция как основа взаимодействия человека со средой // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014. № 4. С. 228–234.

9. Porges S.W. Polyvagal Theory: A Science of Safety // *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2022. V. 16. P. 871227. doi:10.3389/fnint.2022.871227

10. Khitrov N.K., Saltykov A.B. Theory of functional systems and human general pathology // *Bulletin of Experimental Biology Medicine*. 2003. № 1 P. 1–6. doi:10.1023/a:1026012123785

11. Sudakov K.V. The theory of functional systems: general postulates and principles of dynamic organization (dedicated to the Anokhin Centenary) // *Integrative Physiological and Behavioral Science*. 1997. № 4. P. 392–414. doi:10.1007/BF02688634

12. Жумабаева Т.Т., Ажибекова З.Ы. Вариабельность сердечного ритма как состояние регуляторных механизмов физиологической адаптации организма // *Бюллетень науки и практики*. 2022. № 8. С. 350–356. doi:10.33619/2414–2948/84/42

13. Князева Е.С., Лялякин С.В., Мищенко Н.В., Трифонова Т.А. Оценка функционального состояния организма студентов с использованием параметров вариабельности сердечного ритма // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2013. № 1. С. 8.

14. Цатуриян Л.Д., Кувандыкова Р.Х. Межсистемный подход в оценке адаптационных механизмов организма подростков. *Наука. Инновации. Технологии*. 2015. № 4. С. 203–214.

15. Jarrin D.C., McGrath J.J., Poirier P., Séguin L., Tremblay R.E., Montplaisir J.Y., Paradis G., Séguin J.R. Short-term heart rate variability in a population-based sample of 10-year-old children // *Pediatric Cardiology*. 2015. № 1. P. 41–48. doi:10.1007/s00246–014–0962-y

16. Catai A.M., Pastre C.M., Godoy M.F., Silva E.D., Takahashi A.C.M., Vanderlei L.C.M. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures // *Brazilian*

Journal of Physical Therapy. 2020. № 2. P. 91–102. doi:10.1016/j.bjpt.2019.02.006

17. Thomas B.L., Viljoen M. Heart Rate Variability and Academic Performance of First-Year University Students // *Neuropsychobiology*. 2019. № 4. P. 175–181. doi:10.1159/000500613

18. Speer K.E., Semple S., Naumovski N., McKune A.J. Heart rate variability for determining autonomic nervous system effects of lifestyle behaviors in early life: A systematic review // *Physiology & Behavior*. 2020. P. 217. 112806. doi:10.1016/j.physbeh.2020.112806.

19. Tiwari R., Kumar R., Malik S., Raj T., Kumar P. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability // *Current Cardiology Reviews*. 2021. № 5. P. e160721189770. doi:10.2174/1573403X16999201231203854

20. Porges S.W. Heart Rate Variability: A Personal Journey // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2022. № 4. P. 259–271. doi:10.1007/s10484-022-09559-x

21. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: «Удмуртский университет». 2009. 259 с.

22. Шлык Н.И., Лебедев Е.С., Вершинина О.С. Оценка качества тренировочного процесса у спортсменов на основе экспресс-анализа вариабельности сердечного ритма с учетом индивидуального типа регуляции. Теория и практика физической культуры. 2019. № 2. С. 18–20.

References

1. Sviridova NN. Adolescence as an object of studies of modern age physiology and psychophysiology. *Healthcare, education and security*. 2020;3:95–104. (In Russian).

2. Bykova NL, Geraschenko EF, Neuymina GI. Analysis of indicators of physical development of teenagers in different regions of the of Crimea on the environmental pollution. *Scientific review. Medical sciences*. 2020;4:12–16. (In Russian).

3. Gritsina OP, Trankovskaya LV, Semaniv EV, Lisetskaya EA. Factors forming the health of modern children and adolescents. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:19–24. (In Russian).

4. Logachyova IV, Gunicheva YA, Brook IV. The functional state of cardiovascular system and autonomic regulation in teenagers with 1 degree arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2010;6:552–558. (In Russian).

5. Kazin EM, Varich LA, Tarasova OL, Chetverik ON, Koshko NN, Arlasheva LV, Nemolochayaya NV. Comprehensive Psycho-Physiological Approach to the Assessment of Adaptive Capacity of Teenage Schoolchildren with Different Types of Vegetative Regulation. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2020;2:444–454. doi:10.21603/2078-8975-2020-22-2-444-454 (In Russian).

6. Clarke S, Horeczko T, Cotton D, Bair A. Heart rate, anxiety and performance of residents during a simulated critical clinical encounter: a pilot study. *BMC Medical Education*. 2014;14:153. doi:10.1186/1472-6920-14-153.

7. Drozdovski AK. Modern studies of manifestations of excitation and inhibition nerve processes balance by their magnitude. *Institute of Psychology of the Russian Academy of Sciences. Organizational*

psychology and psychology of work. 2021;2:99–112. doi:10.38098/ipran.opwp_2021_19_2_005. (In Russian).

8. Berdnikov DV, Bobyntsev II, Apchel VYa. Self-regulation as basis for man-environment interrelation. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2014;4:228–234. (In Russian).

9. Porges SW. Polyvagal Theory: A Science of Safety. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2022;16:871227. doi:10.3389/fnint.2022.871227

10. Khitrov NK, Saltykov AB. Theory of functional systems and human general pathology. *Bulletin of Experimental Biology Medicine*. 2003;1:1–6. doi:10.1023/a:1026012123785

11. Sudakov KV. The theory of functional systems: general postulates and principles of dynamic organization (dedicated to the Anokhin Centenary). *Integrative Physiological and Behavioral Science*. 1997;4:392–414. doi:10.1007/BF02688634.

12. Zhumabaeva T, Azhibekova Z. Heart Rate Variability as an Indicator of the Regulatory Mechanism Condition in Body Physiological Adaptation. *Bulletin of Science and Practice*. 2022;8:350–356. (In Russian). doi:10.33619/2414-2948/84/42

13. Knyazeva ES, Lyalyakin SV, Mishchenko NV, Trifonova TA. An evaluation of the functional state of the body of students using heart rhythm variability parameters. *International Research Journal*. 2013;1:8. (In Russian).

14. Tsaturyan LD, Kuvandykova RH. Intersystem approach to the assessment of adaptive mechanisms of the adolescent's organism. *Science. Innovation. Technologies*. 2015;4:203–214. (In Russian).

15. Jarrin DC, McGrath JJ, Poirier P, Séguin L, Tremblay RE, Montplaisir JY, Paradis G, Séguin JR. Short-term heart rate variability in a population-based sample of 10-year-old children. *Pediatric Cardiology*. 2015;1:41–48. doi:10.1007/s00246-014-0962-y

16. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF, Silva ED, Takahashi ACM, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2020;2:91–102. doi:10.1016/j.bjpt.2019.02.006

17. Thomas BL, Viljoen M. Heart Rate Variability and Academic Performance of First-Year University Students. *Neuropsychobiology*. 2019;4:175–181. doi:10.1159/000500613

18. Speer KE, Semple S, Naumovski N, McKune AJ. Heart rate variability for determining autonomic nervous system effects of lifestyle behaviors in early life: A systematic review. *Physiology & Behavior*. 2020;217:112806. doi:10.1016/j.physbeh.2020.112806

19. Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Current Cardiology Reviews*. 2021;17(5): e160721189770. doi:10.2174/1573403X16999201231203854.

20. Porges SW. Heart Rate Variability: A Personal Journey. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2022;4:259–271. doi:10.1007/s10484-022-09559-x

21. Shlyk NI. Heart rate and type of regulation in children, adolescents and athletes. Izhevsk: «Udmurt University»; 2009. 259 p. (In Russian).

22. Shlyk NI, Lebedev ES, Verшинina OS. Assessment of training process quality of cross-country skiers and biathletes by the results of the daily researches of heart rate variability. *Science and sport: current trends*. 2019;2: 92–105. (in Russian).

Ответственный за переписку: Яманова Галина Александровна — ассистент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии Волгоградского государственного медицинского университета, Российская Федерация, 400066, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. E-mail: galina_262@mail.ru

Яманова Г.А. SPIN 8719–9094; ORCID 0000–0003–2362–8979

Кудрин Р.А. SPIN 5485–9609; ORCID 0000–0002–0022–6742

Антонова А.А. SPIN 8105–1039; ORCID 0000–0003–2581–0408

Corresponding author: Yamanova Galina Aleksandrovna — Assistant Professor of the Department of pathophysiology, clinical pathophysiology, Volgograd State Medical University, 400066, Fallen Fighters Square, 1, Volgograd, Russian Federation. E-mail: galina_262@mail.ru,

Yamanova G.A. ORCID 0000–0003–2362–8979

Kudrin R.A. ORCID 0000–0002–0022–6742

Antonova A.A. ORCID 0000–0003–2581–0408



ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ HEALTH POLICY AND PUBLIC HEALTH

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-2-206-215

EDN: ZXRBAB


ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Management structure and organization of oncological care

Andrey A. Kostin¹ , Yuri V. Samsonov²  

¹ RUDN University, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

 samsonovu@list.ru

Abstract. Relevance. Healthcare today faces the inevitability of change as it faces a wide range of challenges in the face of complete uncertainty. Through effective change management, success can be achieved in states, globalization and complementarity. The scientific community recommends developing approaches to changes in management that focus on coordinated work in the field of healthcare of personnel, continuous training, exchange of experience, and professional development of medical personnel not only as specialists in the field of oncology, but also as successful managers. It is also necessary not to ignore social factors, namely the so-called “power of compassion”, which is expressed in the introduction and improvement of palliative care. The purpose of this article is to analyze the structure of management and organization of cancer care and proposals for improving the quality of treatment and care for cancer patients. This publication is devoted to a comprehensive analysis of the problems and prospects for the development of cancer care. Oncology is considered by us as one of the largest health problems. In this regard, ideas have been proposed on the need to modernize and optimize the processes of providing oncological care. According to the literature, important aspects in this process are the coordination of the actions of medical personnel, both doctors and nurses, and patients; their qualifications as oncology specialists and managers; provision and implementation of palliative care everywhere; quality control of provided medical services carried out directly by medical personnel. However, all of these components of the cancer care structure face the reality of a lack of actual time for medical personnel to train management skills, a lack of resources for regional health structures to implement palliative care and train staff in management skills. A positive aspect in this situation is the desire of the scientific community to improve itself and improve the skills of both oncologists and managers. **Conclusion.** The creation of specialized courses on management in the field of oncology and continuous international training through distance education and telemedicine is an important milestone in resolving these issues.

© Kostin A.A., Samsonov Y.V., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Key words: oncology, hospice, palliative care, quality control, multilevel healthcare system, telemedicine, healthcare structure

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

Author contributions. 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. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable

Acknowledgements — not applicable

Consent for publication — not applicable

Received 17.03.2024. Accepted 08.04.2024.

For citation: Kostin AA, Samsonov YV. Management structure and organization of oncological care. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):206–215. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–206–215

Introduction

Considering all the epidemiological, social and economic importance, oncology is one of the most difficult problems for healthcare. The World Health Organization estimates that cancer could become the leading cause of death by 2030. At the moment, he ranks second in the ranking of “causes” of death worldwide [1]. Information about this group of diseases, their treatment and prevention have increased significantly in recent years; but there is nothing more far-reaching than health promotion, prevention, early diagnosis and timely treatment [2].

Cancer patients require specialized care, the use of which needs to be discussed at the health care level. The authors indicate in the literature data that the main points to be paid attention to when organizing care for cancer patients include: only scientifically based clinical recommendations confirmed by clinical trials; accessibility of medical care for all those in need; continuity of care; provision of comprehensive primary, secondary and tertiary care; comprehensive care; the possibility of using management tools for the clinic; ongoing education for medical professionals and health education for users of medical services [3, 4].

Taking all these variables into account, management and continuing education become important tools in fighting cancer and improving patient care. Despite major investments in diagnostic and therapeutic technologies, the number of cases and the death rate from cancer remain unchanged. The healthcare sector is currently in the process of implementing quality management as a vital patient care strategy. Thus, the main purpose of this article is to analyze the management structure and organization of cancer care and proposals for improving the quality of treatment and care for cancer patients.

Organizational and managerial structure of the oncology service

To begin with, it is important to understand what is the basis of any effective organizational and management structure. As E. Mikhalkina notes: “The basis of organizational and managerial support for the organization’s activities is primarily formed by organizational culture, interpreted as a set of common values, beliefs and norms that affect how employees

think, feel and behave in the workplace, how they associate themselves with the goals and objectives of the organization, consider whether they consider themselves a part of it. Organizational culture is traditionally considered as a set of values in the broadest sense of the word, behavioral norms that are shared by all employees and contribute to overcoming various obstacles both internal (administrative regulations) and external. Organizational culture promotes the development of a sense of identity and belonging among employees of the organization, increases their commitment and involvement in the affairs of the organization, ensures the growth of its effectiveness and image among customers, strengthens organizational values, increases responsibility in decision-making and ensures satisfaction from activities” [5].

Further, if we talk specifically about the structure of cancer care, according to the analysis Krivonos O.V. it is necessary to identify and understand what the levels of care are (this program was designed until 2015, then it was reduced to a 3-level system). The main objectives of this program were prevention, early diagnosis, and optimization of the actions of cancer patients at different stages of the disease.

The first level: the implementation of occupational examinations by district therapists, gynecologists, etc., the delivery of primary tests to detect the presence of oncological diseases (cytological studies for cervical tumors, etc.), diagnostics using improvised devices available in all medical institutions: fluorography, mammography, ultrasound.

The second level: informing the patient in case of cancer detection and subsequent transfer of data to primary oncology offices.

The third level: referral of the patient to the consultative and diagnostic department of the regional (territorial) oncological dispensary, where the full range of diagnostic studies should be used, as well as anti-tumor treatment both in outpatient (one-day hospital) and inpatient settings.

The fourth level: referral of the patient, if necessary, for a more accurate follow-up examination, as well as treatment using the latest high-tech techniques to the district oncological dispensary.

Fifth level: referral of the patient to federal oncological institutes (Research Institutes of the Ministry of Health of the Russian Federation, RAMS, FMBA of Russia) as well as the provision of high-tech medical care.

Sixth level: The Ministry of Health and Social Development oversees the work of all levels, closely cooperates with federal cancer institutes.

For us, such an approach to providing medical care to cancer patients seems to be the most logical and clear. Each stage is a kind of part of the route that the patient needs to go through and there is a responsible person for passing each stage, it is also possible to track and constantly monitor the patient's condition and the treatment process. Also, a big plus is the fact that such a routing of the process leads to early detection of oncological diseases and, accordingly, to a decrease in mortality, since oncology, diagnosed at an early stage, is easier to treat.

However, a three-tier system has been introduced to date. In general, this is a more optimized 6-level system described in the works of O.V. Krivonosov.

The first level is the provision of oncological care in oncological care (hereinafter — CAOP) in central district and city polyclinics.

The second level is the provision of oncological care in oncological dispensaries.

The third level is the provision of specialized medical care, including high-tech medical care.

According to the literature, namely in the Gopal D. article, data were collected on what patients think about the structure of cancer care and how they would like to modify it. Thus, according to patients, the fact would have a positive effect on the treatment process if the doctors who examine them at the first level, namely general practitioners, therapists, would not only provide diagnostic services for the detection of oncology and direct them to subsequent examinations, but would also be able to provide the services of a psychiatrist, oncologist, rehabilitologist, a specialist in palliative care, an informant on all issues. If we look at research on patients' expectations from the primary health care team, scientists come to the same conclusion, everyone needs universal specialists. Patients are raising concerns

that they want specialists to become more qualified and versatile, so that their level of education in their specialty is constantly increasing, so that they have access to refer patients to other specialists through less bureaucratic thorns than they are now. After analyzing the opinions of the doctors themselves in this work, the scientists came to the conclusion that the doctors agree with the opinion of the patients, as they believe that more careful care will contribute to improving the psychoemotional state of the patient and reduce the economic component of this issue. However, all this has so far been voiced only in theory, since in everyday life doctors face harsh realities and realize that they do not have enough time and knowledge to provide adequate care to all those who live with and after cancer.

The main obstacles to providing cancer care were limited time and resources; lack of coordination of care with secondary care; lack of training and time for training; and financial constraints [7].

All this makes us think about another important point in providing cancer care, namely palliative care. Palliative care, what is it? This is a type of service provided by healthcare to alleviate the condition of an oncologically ill patient as much as possible [8]. The term “palliative care” was first used by a Canadian physician named Balfour Mound in 1974, when he introduced the principles of the British hospice movement to emergency hospitals first in Canada and then around the world [8, 9]. Subsequently, three main features were developed in palliative care programs: multidimensional assessment and treatment of severe physical or emotional disorders, professional medical care in several disciplines, and an emphasis on caring not only for patients, but also for their families [8, 10]. Currently, the academic community generally agrees with the definition revised by the World Health Organization (WHO) in 2016: “Palliative care is an important part of comprehensive, human-centered health services and the relief of serious health-related suffering” [8, 11]. Thus, palliative medicine, also known as palliative care, is not only an effective medical intervention, but also a comprehensive method of improving the quality of life at the terminal stage, which has become the consensus of most definitions [8,12]. At the same time,

palliative care also has a holistic approach and takes into account various aspects, including the physical, mental, social, spiritual and economic condition of patients, which is especially useful for terminally ill patients with advanced cancer experiencing pain and suffering [8, 13, 14].

The promotion of palliative care is a global ethical responsibility. Patients suffering from various diseases such as cancer, cardiovascular diseases, acute organ failure, severe burns, end-stage chronic disease, severe trauma or extreme fragility, as well as many other acute or chronic diseases, can benefit from palliative care for treatment. symptoms and improve the quality of life. Thus, palliative care should be given special attention and eventually integrated into all levels of medical practice. According to WHO statistics, it is estimated that in the world only 14 % of patients in need of palliative care can receive it [9]. To achieve the Sustainable Development Goals, all countries need to strengthen palliative care services and make it a key part of health systems.

The scientific community broadly interprets hospice care as support, including psychological and spiritual assistance provided by medical specialists and volunteers. This assistance is aimed at providing a dying person with peace, comfort and dignity, focusing primarily on alleviating end-of-life experiences for both patients and their families. Thus, hospice care refers to the care and care services provided by medical staff, social groups and volunteers to critically ill patients and their families so that they can all properly accept and accept the end stage of the disease and death [8,15].

At the moment, it is recognized worldwide that the provision of specialized care in hospices is an effective measure taken by healthcare to alleviate suffering and improve the quality of life as much as possible in cancer patients, as well as a partial reduction in the psycho-emotional burden on the families of patients. There are few positive aspects in outpatient hospitals, but comfortable conditions of stay always give hope for an easier course and outcome of diseases [8, 16]. It is also worth noting that being in such healthcare organizations as hospice at the terminal stage is encouraged and is gradually being implemented all over the world, since

combining treatment processes with palliative care can bring positive results [8, 17].

Who provides palliative care? The main medical staff [8, 18]. What conclusion can be drawn from this? The healthcare system should include a cost line for training medical personnel working with cancer patients to provide palliative care. And this line of medical personnel should include not only doctors, but also junior medical personnel, pharmacists and social workers. In this regard, it is necessary to increasingly introduce training programs to train personnel who will provide palliative care [18]. The medical staff accompanying a patient in the last stages of cancer should be universal, that is, they should have high qualifications in providing oncological care, extensive experience in managing such patients and a positive attitude. Such a set of qualities provides qualified and supportive care for cancer patients. In this regard, medical professionals need to accumulate practical and theoretical experience, professional knowledge in the field of palliative care in oncology, participate in the continuous popularization of public education and contribute to a common understanding of palliative care worldwide.

Of course, the decision to accept palliative care from the state should be made by the whole family, and in this case there should be an open dialogue between the patient, the patient's family and the medical staff. In this discussion, it is necessary to consider issues related to the current condition of the patient, the patient's readiness for treatment, what will be required along the way, and what treatment is planned to be used. Doctors in this case play a key role, but not the only one. Junior medical staff should also be actively and sincerely involved in the process of communicating and working with the patient. The success of this approach lies in the symbiotic relationship between the medical staff and the patient, since only a doctor, by virtue of his experience and knowledge, can provide qualified assistance to the patient, but who is more aware of his condition than the patient himself? As a result, consensus occurs and joint efforts are possible to come to joint work, which allows us to achieve the most favorable results [8,19].

Another important point in the decision to receive palliative care is full respect for the patient's choice.

This is a complex process, but the measures taken at the end of life are based on the voluntary acceptance and approval of patients and their families [20]. This is the only way medical interventions can bring maximum clinical benefit. Given the significant development of collaborative decision-making in clinical practice, especially in the field of cancer treatment, this useful healthcare model should also be applied and promoted in palliative medicine [8].

Palliative care and hospice accommodation in advanced stages of cancer are still of concern to an increasing number of doctors, humanitarian scientists and community activists. For example, in 2014, the World Health Assembly (WHA) adopted a landmark resolution calling on all member States to provide palliative care as part of comprehensive cancer treatment, as well as to give it sufficient attention and practical application in multidisciplinary cancer treatment. Nowadays, the participation of a multidisciplinary team is commonplace in many medical institutions around the world. Teamwork is also perceived by many experts as an indispensable function of palliative care teams [21]. Among the palliative care models implemented in Asian countries, most of them were as follows:

1) professional institutions and palliative care programs: community chambers based on a multidisciplinary program, with medical services and entertainment facilities (for example, the Indian National Palliative Care Program);

2) palliative departments in general hospitals: the use of hospital resources to provide medical care, care and supportive care for terminally ill patients through interdisciplinary collaboration (for example, the Palliative and Care Department of the Fourth Hospital in Western China);

3) specialized palliative care units established at cancer hospitals [8].

Thus, the presentation model of palliative care may differ in all countries, but the success of this process lies in the collaboration of an interdisciplinary team. Therefore, it is extremely important to attach importance to multidisciplinary professional medical training.

Despite the fact that palliative care in a broad sense benefits cancer patients by improving the quality of the

last days of patients' lives, it also faces obstacles to implementation in the healthcare system. In most cases, this is due to limited resources, technology and the level of the economy in some developing countries [8]. Today, thanks to artificial intelligence, automated learning, robotic surgery and a huge amount of information on the Internet, a large amount of work performed even by doctors can be replaced by modern technologies. This kind of technology is used in various medical practices. In the field of palliative medicine, the combination of modern scientific technologies with careful care and professional experience of medical personnel can contribute to the further development of palliative care. It is also worth paying attention to the changing public attitudes towards the use of modern technologies in palliative care, as doctors are more likely to be able to provide high-quality palliative care to cancer patients and their families in the terminal stages of cancer.

Considering the different physical and psychosocial conditions of each cancer patient, a personalized approach should be applied in providing palliative care. In this regard, accurate diagnosis and appropriate therapeutic treatment regimens are of great importance for the development of the level of palliative care [22].

Currently, personalized medicine based on tumor characteristics is rapidly modernizing and optimizing cancer treatment approaches. Personalized oncology is evidence — based field of medicine that provides the right care to a specific cancer patient at a specific time, thus leading to measurable improvement in outcomes.

The basis of effective palliative care lies in optimal and personalized patient care, considering the values, beliefs, social and economic situation of each of the patients and their families. Caregivers should attach great importance to meeting their subjective needs and helping them to properly resist cancer. In order to provide patients with comprehensive positive palliative care, medical staff must change the key point from “disease orientation” to “patient orientation”. Only on this basis can the quality of palliative care for cancer patients be improved, which will contribute to the progress and development of palliative care practices in Asian regions.

Quality control as a key strategy in oncology. Another important factor in the structure of medical care is quality control. And as strange as it may seem, this is a key strategy to ensure better patient care [3].

A little historical background, according to the literature, it is known that quality management first appeared and began to develop not in the field of healthcare, but in industry. If we talk about medicine, the phrase “quality control” is more related to managerial functions, but what role do patients play here? A straight line. Because improving the quality of medical procedures, increasing staff motivation through their participation in job evaluation and decision-making, as well as the introduction of structural and organizational changes are ultimately aimed precisely at improving the patient's position in the healthcare system [3]. However, until today, healthcare has paid full attention only to improving the medical qualifications of staff, which has influenced the creation of an effective management system in healthcare. A study in Italy showed that most health workers are aware of their lack of managerial skills and highlighted the need for more educational programs in this area. The same researchers noted that education aimed at developing leadership and managerial qualities in the field of healthcare can help reduce social inequality, thereby contributing to the development of a more equitable healthcare system. Through quality management training programs, the level of patient care increases since the actions implemented are more in line with the specific requirements of medical institutions and are developed by people familiar with the organization. One of the disadvantages of providing adequate and international training is the individual non-compliance with learning tools due to geographical barriers and/or limited time, which is currently being solved using distance education, telemedicine. The widespread use of distance education as a strategy for continuing professional education has successfully expanded access to information and democratized education. Indeed, thanks to technological innovations, distance education helps people already in the labor market to cope with the disadvantages of distance and time constraints. Therefore, if we want to make learning more accessible and accessible, it is necessary to identify and implement

new approaches to learning in educational activities. In this regard, the use of active methodologies proves to be a powerful learning tool both at the undergraduate and postgraduate levels.

A few authors offer a specialized course in management in the field of oncology — this is an important initiative aimed at helping specialists cope with the main management problems associated with the provision of oncological services and providing better and more effective care.

In the publication of Andreev D.V., the issues of the organization of quality control and safety of medical care are widely considered activities in the field of “oncology” on the example of countries Western Europe (Belgium, Germany, and the Netherlands). Table 1 shows the established and already working quality control systems of oncological care using the example of these countries [23].

Table 1

Quality control systems for cancer care

Aspects of quality control	Description
Development of regulations and strategies	Formation of legislative and strategic frameworks for improving cancer services.
Training of specialists	Ensuring the high qualification of medical personnel through training and certification.
Improvement of recommendations and procedures	Updating and optimizing clinical guidelines and medical practices based on the latest research.
Quality assessment and needs analysis	Regular assessment of the quality of medical care and identification of patients' needs through cyclic studies.
Application of innovations	The introduction of advanced technologies and innovative methods of treatment into practice.
Ensuring information openness	Providing patients with accessible and understandable information about treatment methods and criteria for evaluating the quality of services.

The authors also argue that a positive correlation would be brought by the creation of specific internal documents and methods that correspond to both the specifics of the work of individual medical institutions and national standards and recommendations [8]. However, it is worth remembering that manuals on various disciplines, including oncology, are regularly updated as events develop rapidly in our countries. Moreover, the recommendations developed on different continents and in different countries adapt their standards not only to widely recognized evidence-based developments, but also consider regional/national capabilities and characteristics, appropriate quality assurance measures and the structure of the health system. However, of course, wherever professional guidelines are established, their ultimate and unified goal is to ensure and certify the highest possible standards and quality of patient care [24].

In the context of information support, there is a tendency to create so-called “quality registers” that will allow comparing the performance of medical institutions and average indicators for the region and the country. With the introduction of such technologies, a sense of open dialogue is created between medical institutions, doctors and patients, including providing detailed information about the quality of cancer care through specialized web portals and involving patients in the decision-making process about treatment. Procedures have also been established to collect and analyze feedback from cancer patients.

Within the framework of scientific and clinical institutions, work is actively underway to develop, improve and update criteria for assessing the quality of oncological activities and indicators for evaluating medical technologies, using a wide range of mathematical modeling methods based on a variety of theoretical and practical approaches.

Scientific research aimed at establishing criteria for certification and accreditation of medical institutions considers both general and specific aspects of antitumor treatment for various types of cancer. This creates prerequisites for situations where a medical institution can obtain accreditation for the treatment of certain types of cancer, having restrictions on providing services to patients with other types of cancer [23].

Conclusion

In conclusion, it is worth noting once again that oncological diseases are an urgent problem, the impact of which on the medical community is not only not decreasing, but rather increasing. In this regard, it is necessary to modernize and optimize the processes of providing oncological care. According to the literature, important aspects in this process are the coordination of actions of medical personnel, both doctors and nurses, and patients; their qualifications as specialists in oncology and managers; provision and implementation of palliative care everywhere; quality control of the medical services provided, carried out directly by the medical staff. However, all these components of the cancer care structure face reality in the form of a lack of actual time for medical staff to train management skills, a lack of resources for regional health structures to implement palliative care and staff training in management skills. However, a positive aspect in this situation is the desire of the scientific community for self-improvement and professional development of their skills as oncologists and managers. Since the world community has repeatedly received proposals from medical professionals themselves to create specialized courses in management in the field of oncology and continuous international training through distance education and telemedicine.

Thus, this scientific article is a valuable contribution to the discussion of organizational and structural aspects of providing cancer care.

References/Библиографический список

1. World Health Organization. Cancer: Key statistics– doi: <https://www.who.int/cancer/resources/keyfacts/en/> (Accessed 05 January 2024).
2. World Health Organization. Cancer Prevention– DOI: <https://www.who.int/cancer/prevention/en/> (Accessed 05 January 2024).
3. Fernandes R, Lima J, Silva B, Sales M, Orange F. Development, implementation and evaluation of a management specialization course in oncology using blended learning. *BMC Medical Education*. 2020;20(1):37. doi: 10.1186/s12909-020-1957-4
4. Hui D, Bruera E. Models of integration of oncology and palliative care. *Ann Palliat Med*. 2015;4:89–98.
5. Mikhalkina E, Kit O, Fomenko Y, Mikhalkina D. Organizational and Managerial Support of the Cancer Service Activities of the Southern Federal District in the Context of Organizational Culture. *Journal of economic regulation*. 2021;12:23–36. (in Russian) [Михалкина Е.В., Кит О.И., Фоменко Ю.А., Михалкина Д.А. Организационно-управленческое сопровождение деятельности онкологической службы ЮФО в контексте организационной культуры // Вопросы регулирования экономики. 2021. № 12. С. 23–36].
6. Krivonos OV, Chissov V I, Starinsky VV. Measures for the implementation of the National oncological program and the decree of the Government of the Russian Federation on improving oncological care to the population. *Creative surgery and oncology*. 2010;3:5–8. (in Russian). [Кривонос О.В., Чиссов В.И., Старинский В.В. Меры по реализации Национальной онкологической программы и постановления Правительства Российской Федерации по совершенствованию онкологической помощи населению // Креативная хирургия и онкология. 2010. № 3. С. 5–8.].
7. Gopal D, Rooij B, Ezendam N, Taylor S. Delivering long-term cancer care in primary care. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2020;70(694):226–227.
8. Wang Y, Zhang X, Huang Y, Ma X. Palliative Care for Cancer Patients in Asia: Challenges and Countermeasures. *Oncol Rev*. 2024;17:11866. doi: 10.3389/or.2023.11866
9. Dosani N, Bhargava R, Arya A, Pang C, Tut P, Sharma A, Chasen M. Perceptions of palliative care in a South Asian community: findings from an observational study. *BMC Palliat Care*. 2020;19(1):141. doi: 10.1186/s12904-020-00646-6
10. Patel AA, Walling AM, Ricks-Oddie J, May F, Saab S, Wenger N. Palliative Care and Health Care Utilization for Patients With End-Stage Liver Disease at the End of Life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1612–1619.e4.
11. Wongprom I, Chaithanasarn A. A survey of palliative care domains and the palliative care provision confidence of Thai family practitioners. *BMC Palliat Care*. 2023;22(1):147. doi: 10.1186/s12904-023-01272-8
12. Mekov E, Miravittles M, Petkov R. Artificial intelligence and machine learning in respiratory medicine. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(6): 559–564. doi: 10.1080/17476348.2020.1743181
13. Prachanukool T, George N, Bowman J, Ito K, Ouchi K. Best Practices in End of Life and Palliative Care in the Emergency Department. *Clin Geriatr Med*. 2023;39(4): 575–597. doi: 10.1016/j.cger.2023.05.011
14. Phua J, Kee AC, Tan A, Mukhopadhyay A, See KC, Aung NW, Seah AS, Lim TK. End-of-life care in the general wards of a Singaporean

hospital: an Asian perspective. *J Palliat Med.* 2011;14(12):1296–1301. doi: 10.1089/jpm.2011.0215

15. Mayeda DP, Ward KT. Methods for overcoming barriers in palliative care for ethnic/racial minorities: a systematic review. *Palliat Support Care.* 2019;17(6):697–706. doi: 10.1017/S1478951519000403

16. Bennardi M, Diviani N, Gamondi C, Stüssi G, Saletti P, Cinesi I, Rubinelli S. Palliative care utilization in oncology and hemato-oncology: a systematic review of cognitive barriers and facilitators from the perspective of healthcare professionals, adult patients, and their families. *BMC Palliat Care.* 2020;19(1):47. doi: 10.1186/s12904-020-00556-7

17. Verkissen MN, Hjermsstad MJ, Van Belle S, Kaasa S, Deliëns L, Pardon K. Quality of life and symptom intensity over time in people with cancer receiving palliative care: Results from the international European Palliative Care Cancer Symptom study. *PLoS One.* 2019;14(10): e0222988. doi: 10.1371/journal.pone.0222988

18. Kim SN, Choi SO, Shin SH, Ryu JS, Baik JW. Development of a Community-Based Palliative Care Model for Advance Cancer Patients in Public Health Centers in Busan, Korea. *Cancer Res Treat.* 2017;49(3):559–568. doi: 10.4143/crt.2016.276

19. Horgan D, Bolanos N, Mastris K, Mendao L, Malats N. Health Literacy: Read All about It ... *Biomed Hub.* 2017;2(S1):44–47. doi: 10.1159/000481129

20. Cai J, Zhang L, Guerriere D, Coyte PC. Congruence between Preferred and Actual Place of Death for Those in Receipt of Home-

Based Palliative Care. *J Palliat Med.* 2020;23(11):1460–1467. doi: 10.1089/jpm.2019.058

21. Saga Y, Enokido M, Iwata Y, Ogawa A. Transitions in palliative care: conceptual diversification and the integration of palliative care into standard oncology care. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(3):32. doi: 10.21037/cco.2018.06.0

22. Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, et al. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium. 15–18 March 2016. *Crit Care.* 2016;20(Suppl 2):94. doi: 10.1186/s13054-016-1208-6

23. Andreev D, Zavyalov A, Kashurnikov A. Management of the quality control and safety of medical activities in the field of “oncology” on the example of Western European countries. *Health Care of the Russian Federation.* 2020;64(6):311–317. doi: 10.46563/0044-197x-2020-64-6-311-317. (in Russian). [Андреев Д.А., Завьялов А.А., Кашурников А.Ю. Организация контроля качества и безопасности медицинской деятельности по профилю «онкология» на примере стран Западной Европы. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2020. Т. 64. № 6. С. 311–317].


24. Kulka J, Cserni G. Editorial: Guidelines From the Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathology and Oncology Research.* 2022;28:1610587. doi: 10.3389/pore.2022.1610587

Структура управления и организации онкологической помощи

А.А. Костин¹ , Ю.В. Самсонов²  

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, г. Москва, Российская Федерация

 samsonovu@list.ru

Аннотация. *Актуальность.* Здравоохранение на сегодняшний день сталкивается с неизбежностью перемен, поскольку на его пути встречаются широкий спектр проблем в условиях полной неизвестности. Эффективное управление изменениями можно добиться при сотрудничестве, координации и взаимодополняемости. Научное сообщество призывает к разработке подходов к управлению изменениями, которые акцентируют свое внимание на скоординированной работе всего персонала здравоохранения, постоянном обучении, обмене опытом, повышении квалификации медицинского персонала не только как специалистов в области онкологии, но и в качестве успешных управленцев. Также необходимо не оставить без внимания социальные факторы, а именно, так называемую «силу сочувствия», которая выражается во внедрении и улучшении паллиативной помощи. *Целью* данной статьи является анализ структуры управления и организации онкологической помощи и предложения для улучшения качества лечения и ухода за онкологическими пациентами. Данная публикация посвящена комплексному анализу проблем и перспектив развития онкологической помощи. Онкология рассмотрена нами, как одна из наиболее крупных проблем здравоохранения. В связи с этим предложены идеи о необходимости осуществления модернизации и оптимизации процессов предоставления онкологической помощи. Согласно данным литературы важными аспектами в этом процессе являются согласованность действий медицинского персонала, как врачей, так и медсестер, и пациентов; их квалификация как специалистов в онкологии и управленцев; предоставление и внедрение повсеместно паллиативной помощи; контроль качества предоставляемых медицинских услуг, осуществляемый непосредственно медицинским персоналом. Однако все эти компоненты структуры онкологической

помощи сталкиваются с реальностью в виде отсутствия фактического времени у медицинского персонала для обучения управленческим навыкам, отсутствия ресурсов у региональных структур здравоохранения для внедрения паллиативной помощи и обучению персонала управленческим навыкам. Положительным аспектом в данной ситуации является стремление научного сообщества к самосовершенствованию и повышению квалификации своих навыков, как врачей онкологов, так и управленцев. *Выводы.* Таким образом, важной вехой в решения этих вопросов, по нашему мнению, станет создание специализированных курсов по менеджменту в области онкологии и непрерывном международном обучении через дистанционное образование и телемедицину.

Ключевые слова: онкология, хоспис, паллиативная помощь, контроль качества, многоуровневая система здравоохранения, телемедицина, структура здравоохранения

Информация о финансировании. Авторы не получали финансовой поддержки за исследование, авторство и публикацию этой статьи.

Вклад авторов. Самсонов Ю.В — обзор литературы, написание текста и Костин А.А. — 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 — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 17.03.2024. Принята 08.04.2024.

Для цитирования: *Kostin A.A., Samsonov Y.V. Management structure and organization of oncological care // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 206–215. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–206–215*

Corresponding author: Samsonov — MD, PhD, Head of the Medical Care Coordination Department at the Coordination of activities of regional institutions Center of the Russian Federation in field of radiology and oncology National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Leading Researcher of Russian Center of informational technologies and epidemical researches in oncology P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute –Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 125284, 2nd Botkin passage, 3, Moscow, Russian Federation. E-mail: samsonovu@list.ru
Samsonov Y.V. ORCID 0000–0002–2971–5873
Kostin A.A. ORCID 0000–0002–0792–6012

Ответственный за переписку: Самсонов Юрий Владимирович — к. м. н., заведующий отделом координации медицинской помощи Центра координации деятельности учреждений регионов Российской Федерации в области радиологии и онкологии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Российская Федерация, 125284, г. Москва, 2й Боткинский проезд, д. 3. E-mail: samsonovu@list.ru
Самсонов Ю.В. ORCID 0000–0002–2971–5873
Костин А.А. SPIN 8073–0899; 0000–0002–0792–6012




DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-2-216-229

EDN: ZYFJZX

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Cartograms in oncology: analysis of the regional situation

Yuri V. Samsonov¹  , Andrey A. Kostin² ¹ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation² RUDN University, Moscow, Russian Federation samsonovu@list.ru

Abstract. Relevance. Over the past few years, there has been a worldwide trend towards an increase in cancer morbidity and mortality. Health officials and epidemiology researchers often use disease maps to identify potential disease groups. Cartograms are cartographic images of various territories that contain information not about the area of the occupied territory, but about a variable of interest to the reader, for example, the population or a specific disease. This tool has been used for data visualization for more than a century, but right now it is becoming increasingly popular to display patterns and directions of changes in the world around us. The introduction of cartograms into the healthcare sector is gradual, depending on the results obtained in the development of various types of cartograms. It is difficult to fully assess the importance of collecting and analyzing information about the course of cancer. However, with the improvement of this system, good results can be achieved in preventing the occurrence of oncological diseases and increasing the level of cancer care provided. The purpose of this study is to analyze existing information about cartograms used in oncology. This publication discusses issues related to the need to use cartograms in oncoepidemiology, the causes of oncology, the advantages of using cartograms to consider a variety of diseases from simply infectious to HIV and technical issues related to geographical visualization, related problems and ways to solve them. Cartograms are a tool that clearly demonstrates the changes taking place in a small area, for example, in a certain area, within a large territory, for example, an entire republic in a format that can be perceived by all users and “readers” of cartograms. **Conclusion.** Oncology is a disease that spreads through the population by leaps and bounds. In this regard, it is necessary to collect as much statistical data as possible for more accurate predictions of the outcome of the disease, treatment of oncology and, most importantly, the preparation of preventive measures for this disease. Digitalization of healthcare in the form of digital cartograms will undoubtedly help in this.

Keywords: cartograms, oncology, mapping, oncoepidemiology, oncological risk, geoinformation system

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

Author contributions. All authors have made significant contributions to the development concepts, research, and manuscript preparation, read, and approved final version before publication.

© Samsonov Y.V., Kostin A.A., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

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

Ethics approval — not applicable

Acknowledgements — not applicable

Consent for publication — not applicable

Received 17.03.2024. Accepted 08.04.2024.

For citation: Samsonov YV, Kostin AA. Cartograms in oncology: analysis of the regional situation. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):216–229. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–216–229

Introduction

Oncology is the leading cause of death worldwide, regardless of the level of development of the country and the income of the population. According to the literature, the cancer epidemic will only grow. To date, there are no such technologies that could manage oncology. There is a possibility of reducing the fatal outcome with early diagnosis of cancer, and humanity also needs to take control of its health into its own hands, since a negative lifestyle increases the risk of cancer. Similar lifestyle-related risk factors include tobacco use [1, 2], lack of physical activity, overweight, and situations associated with deterioration of human reproductive function [1].

The most dangerous oncological diseases are those associated with neoplasms of the pancreas, liver, lungs and bronchi, prostate/chest, colon, rectum and ovaries [3]. The greatest danger lies in the fact that most cancers do not have obvious symptoms until the disease reaches the terminal stage. Early cancer diagnosis is an important step in the treatment of cancer, but it does not always help. Research in the field of oncology is carried out everywhere and constantly, respectively, cancer biomarkers have long been nothing new to anyone, but it is still difficult to apply them in early diagnosis of cancer. Thus, to date, the research and discovery of biomarkers that will allow the detection of cancer even with an asymptomatic course is a priority task of basic research in oncology [3, 4].

One of the most important criteria in the field of cancer healthcare is patient survival. In *The Lancet* [5], one of the publications reports that the survival rate of cancer patients has increased in recent years, but this

is not typical for the global community as a whole, although the welfare of countries is also important [5]. However, the different financial well-being of countries, cities and each individual is not the root cause of cancer. One of the generally recognized factors in increasing the incidence of cancer is the high level of urbanization and industry in the regions where the population of a particular country lives. The environmental component of this issue is putting more and more pressure on the health of the population, as residents are increasingly exposed to various types of pollutants of a natural and man-made nature, many of them are potential carcinogens [6]. According to WHO, up to 90 % of cancer cases can be caused by an unstable environmental situation in a human habitat [6, 7]. To date, most often statistical data on mortality and survival are calculated for the region, the city, at best an administrative urban area and no less. However, the actual oncoepidemiological situation in small towns or areas of a large city is not being investigated [6]. Thus, the purpose of this work is to analyze the mapping of oncological diseases depending on the region of residence of the population.

Cartograms

Cartograms have a whole history of development, which strives for further development and is subject to constant modification, adapting to user requests. According to the literature [8], the first cartograms in medicine were introduced and used in 1926 by Wallace. Cartograms were developed for the state of Iowa in the USA and diseases marked with colored labels were

used as a variable in them. This was done in order to analyze the morbidity situation in this state in order to understand the prevalence of infections and track the real foci of occurrence, that is, the more tags are concentrated in one place, the higher the probability that a focus is found in this particular area. In 1955, Ian Taylor conducted similar studies only in London, drawing up an “epidemiological map” of the spread of polio based on the results of his research [8].

Further, in 1970, Melvin Howe introduced a cartogram in the second edition of his *Atlas of Mortality from Diseases*. This map was externally formed from geometric shapes (squares and rhombuses), which meant various settlements. These figures were painted in certain colors depending on the studied disease by age and gender.

Back in 1965, in the USA, M.E. Levison and W. Haddon [8, 9] began using cartograms of New York in order to track the geographical prevalence of Wilms tumor or cervical carcinoma. And further in 1971, based on the data and experience already obtained, these scientists managed to share their experience of using cartograms when creating a similar map for the flu epidemic [9, 10].

The digitalization of cartograms in the USA began its development in 1985 by a group of scientists led by S. Selvin [11]. The process of introducing computer technologies in this area at that time did not receive a wide response, since scientists were only introducing man-made cartograms into everyday life, and they were already offered to create them on computers, this created more difficulties than one might have expected. Thus, at that time, it was possible to get acquainted with only a series of cartograms on mortality (from various diseases) depending on the region in the atlas of Great Britain [11].

An accessible and improved algorithm for the development of cartograms, which can be used in medical mapping, began to be introduced into the world community relatively recently, in the period from 2018 to 2020. Its action is based on the physics of heat transfer [8, 12]. The strategy of this algorithm allows you to create a relationship between the density of a variable and changes in the size of territories on the map. For example, on the map, which describes statistics on mortality caused by vitamin A deficiency, the territory of Pakistan, which is

the epicenter of mortality for this reason, is marked as a large territory, in contrast to this, the territory of Brazil is not marked on this map at all, since even low mortality associated with deficiency is not recorded in this country of this vitamin. The use of this methodology makes it possible to divide regions by mortality without paying attention to the territorial component of states [8].

One of the decisive factors for creating maps is their availability. And this factor faces the challenge of collecting and evaluating data at the international level. To date, we can track the improvement in the statistics of the data provided by WHO. There has been an increase in the number of States that provide data for the formation of global statistics. However, due to the large amounts of information, it is worth stating for sure that the quality of the data provided to WHO is different. The baseline data, which is publicly available, includes an indicator of the level of uncertainty for each country for each cause, as well as a set of confidence limits for all-cause mortality in each country. Even in what is the most reliable, there are still problems of uncertainty. However, according to literary sources, today the modernization of processes is still underway and there has been an improvement in the situation compared to ten years earlier. An indicator of these improvements is the report “World Mortality in 2000: Mortality tables for 191 countries”, which was published because this information is key to shaping the further development of health policy [8].

Today, ordinary users have free access to various cartograms, this is a manifestation of progress, as people can assess the situation of morbidity and mortality around the world, thereby increasing their horizons and being inspired to reduce factors that can affect health. One of the publicly available maps related to medicine is the Worldmapper project map (Figure 1) [8]. This map consists of items that contain information about medical personnel working in hospitals, HIV prevalence, maternal mortality, stillbirth, infant mortality, malnutrition and other information. However, this medical orientation of the card is not only its one direction, it is multifunctional and, due to the digitalization of its processes, it can also illustrate information about wars, education, etc. [8].

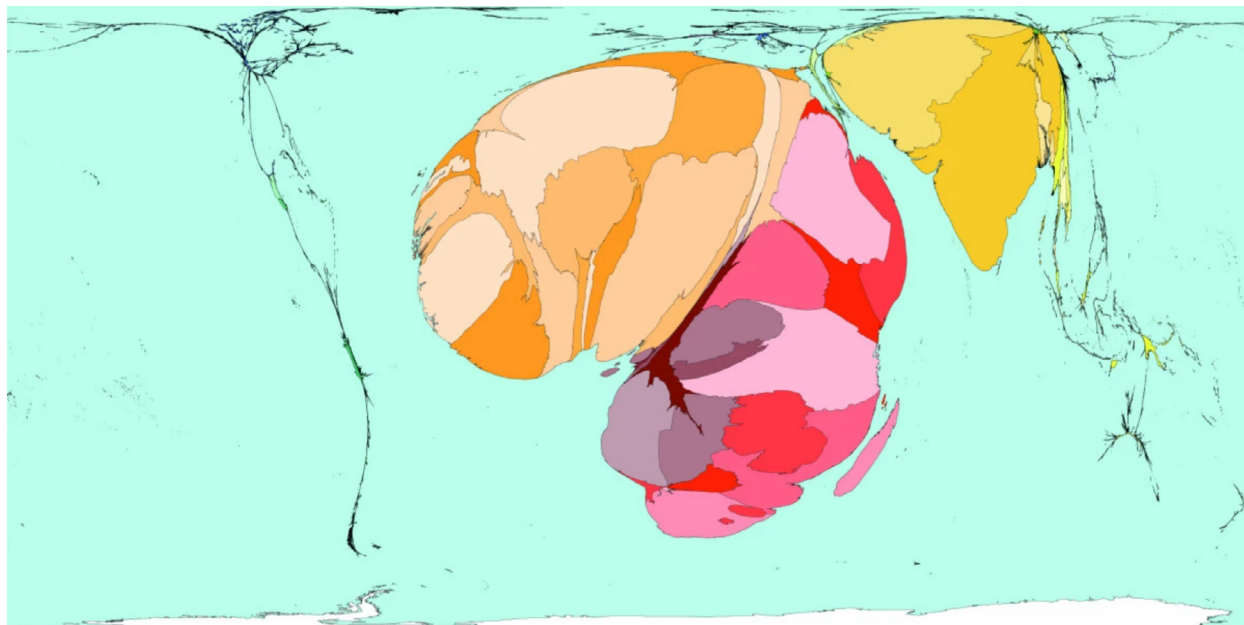


Fig. 1. Worldmapper 413 map: Mortality from vitamin A deficiency in 2002

Cartograms in oncology

According to U.K. Zhumashev, for the population of any region, it is necessary to conduct a comprehensive medical and geographical zoning of the territory, which will allow assessing the impact of the environment on the health of the population [13]. Such zoning will make it possible to clearly trace the quantitative and qualitative dynamics of survival, mortality and, most importantly, will provide an opportunity to identify the root cause of such a devastating human problem as cancer. This interdisciplinary approach, which includes geography, medicine, and ecology, will make it possible to study the peculiarity of the prevalence of oncological diseases within the framework of natural objects and industrial and territorial complexes [9].

Mapping in oncology is a rather interesting way to conduct analysis, obtain statistical data on the distribution of the incidence of cancer survival and mortality, and study spatial correlations of the studied

diseases. L.P. Volkotrub believes that oncological mapping is an excellent way to conduct research in the field of oncology to identify the causes of this disease, assess the prevalence of cancer depending on the region, the area of residence of patients, for subsequent assessment and identification of risk zones. A cartogram is a kind of map of the prevalence of the disease, which, in addition to territorial information, contains information about survival, mortality, various stages and features of the course of the disease in the form of colored notes and sketches for greater clarity. To date, technological progress simplifies mapping, since this process is already automated [6]. There are many examples of the use of mapping in oncology, for example, in the publication of M. Sh. Osombaev and co-author. A cartogram of the incidence and mortality of colorectal cancer in the world is vividly presented, which clearly demonstrates the territories affected by this disease (Figures 2 and 3) [14].

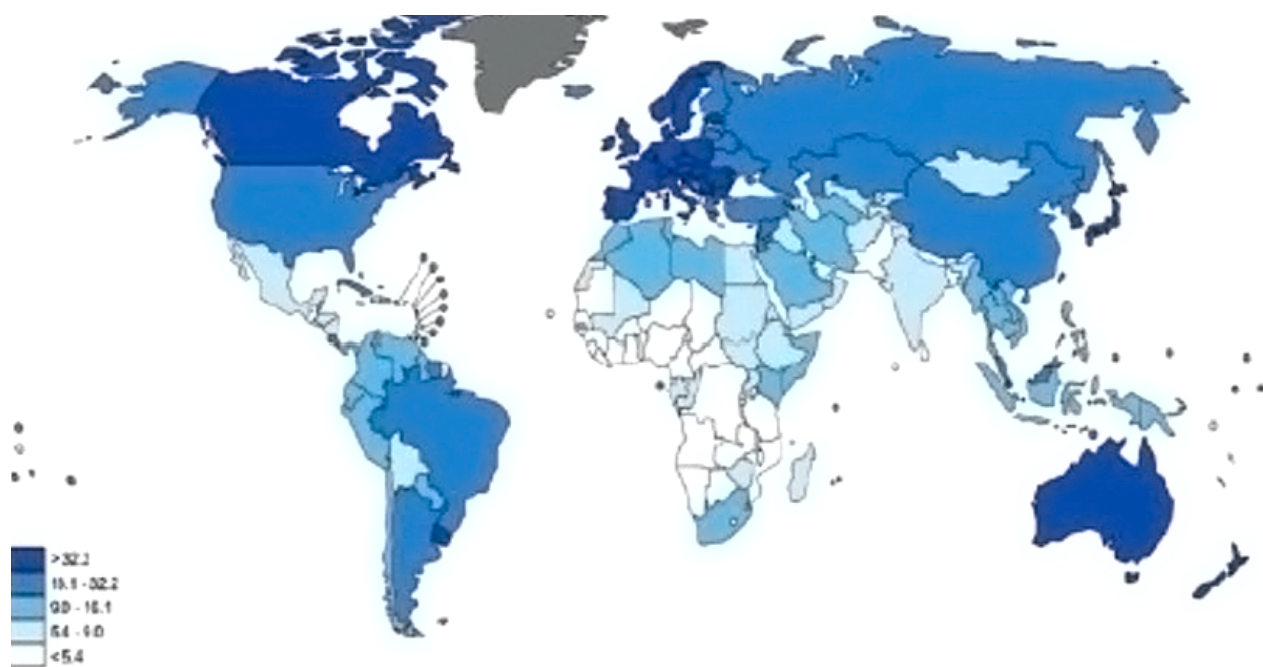


Fig. 2. Cartogram of the incidence of colorectal cancer in the world

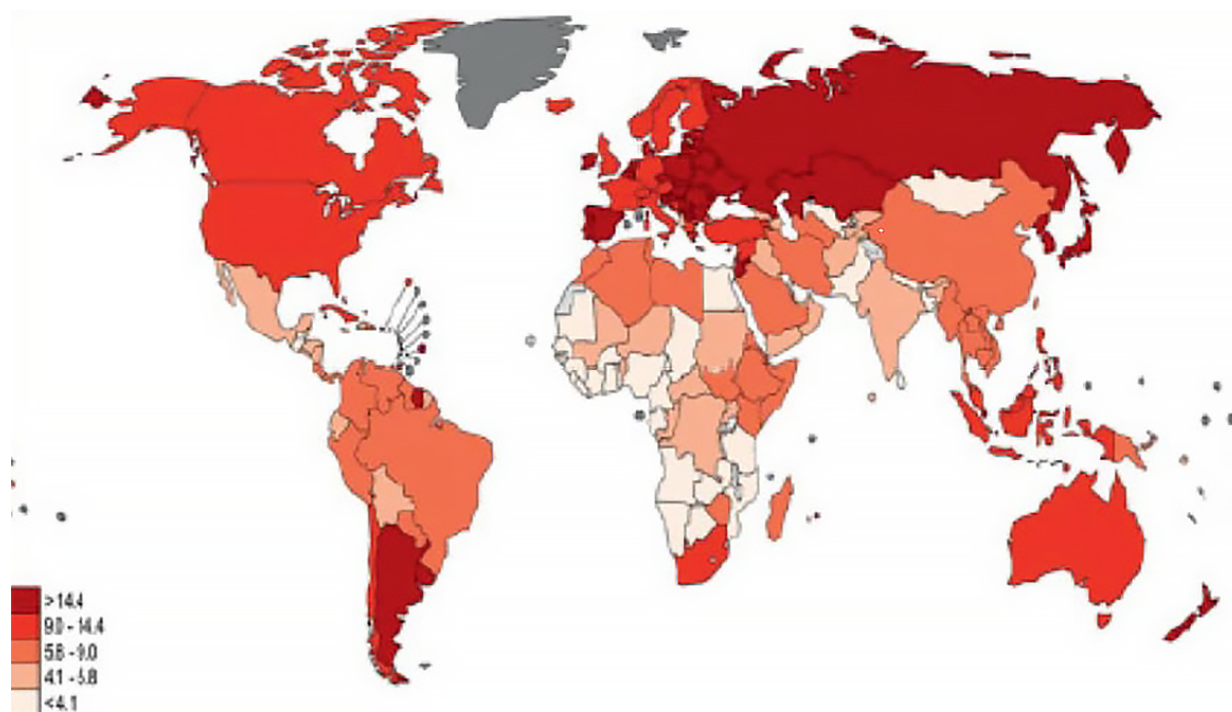


Fig. 3. Cartogram of colorectal cancer mortality in the world

In the publication of V.M. Merabishvili and colleagues a more detailed distribution of standardized indicators of lung cancer incidence in the male and female populations of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, as well as the index

of reliability of accounting for lung cancer at the regional level, is demonstrated, the cartogram presented below in Figures 4, 5 and 6 was prepared by Doctor of Medical Sciences I.A. Krasilnikov and taken from this article [15].

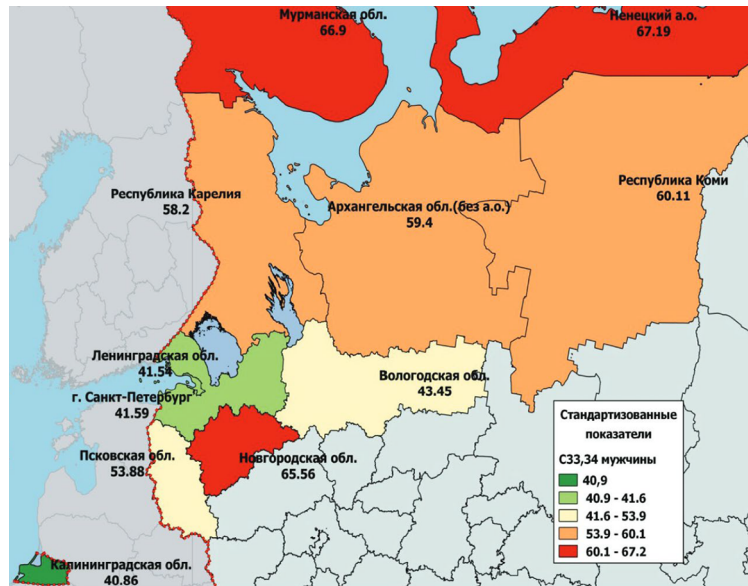


Fig. 4. Distribution of standardized lung cancer incidence rates in the male population of the Northwestern Federal District of the Russian Federation according to [15]

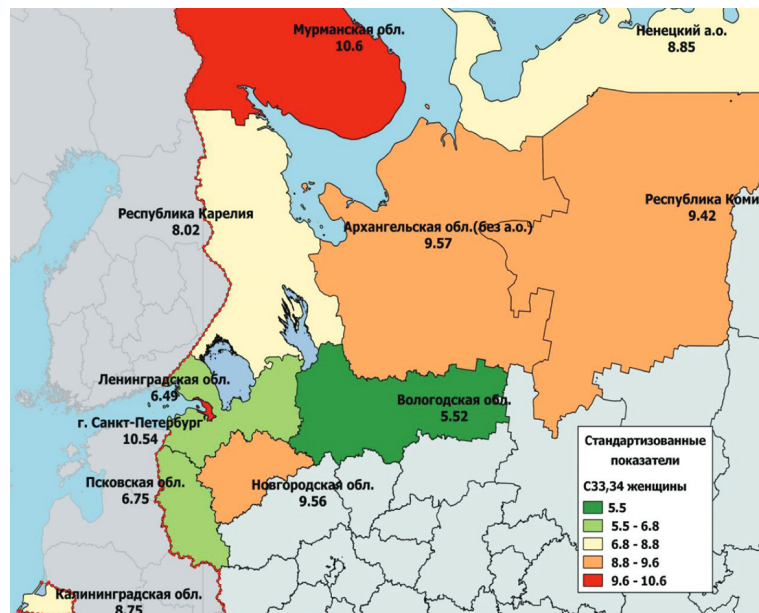


Fig. 5. Distribution of standardized lung cancer incidence rates in the female population of the Northwestern Federal District of the Russian Federation according to [15]

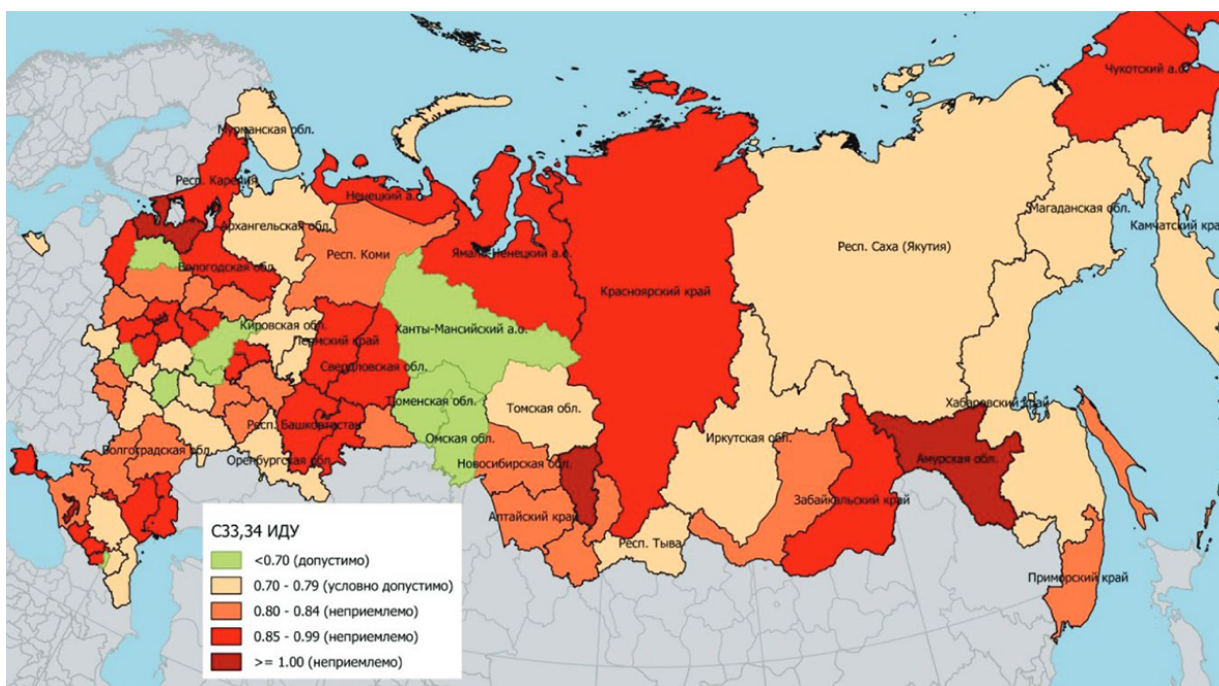


Fig. 6. The index of reliability of accounting for lung cancer according to [15]

Epidemiological analysis has a long history of mapping diseases and related medical and socio-demographic data. Cartograms are used to study patterns occurring in space in order to identify a causal relationship between the occurrence of a disease [16, 17]. According to statistics, visual analyzers analyze information best, which is why epidemiological maps are created and based on their visual analysis, there is a possibility of detecting the “root causes” of diseases. In addition, cartograms are the final product formed during the coordinated work of the cartogram creators and a group of scientists who collected and analyzed information before publishing it to the general public. In addition, public unrest over this issue stimulated the development of automated systems for building maps [16–19].

Advantages and disadvantages of mapping

But not everything is so rosy, despite the large number of advantages in the development of cartograms, there are also disagreements about their use. On maps, territories are most often defined sectors, highlighted by

some attribute, in our case by the prevalence of oncological diseases. A number of scientists believe that when ordinary readers perceive maps, there is a possibility of being misinformed, since those sectors that are marked on them may simply be the result of random variation or a slight degree of clustering of similar values. In this regard, this area of research focuses on the fact that creating cartograms requires a large amount of resources to determine their statistical significance. For this reason, the transmission of statistical uncertainty is an important problem in disease mapping [16].

This fact is the main problem in epidemiological mapping and is openly recognized by cartographers, especially difficulties arise when mapping rare diseases and uneven spatial distribution of the main population. These factors influence and exacerbate each other, since the standard map may pay disproportionate attention to geographically large but sparsely populated areas, and these same areas have relatively unreliable observed incidence rates, which is reflected in their large standard errors or related statistics. In this regard, a problem arises for the so-called “map readers”, since it will be difficult for them to visually distinguish statistically

significant sectors and areas with high incidence rates, but not statistically significant due to the small sample size [16].

But not everything is so hopeless, in the publication of J. Barry [16] proposed a method that can avoid a disproportionate visual emphasis on geographically large but sparsely populated areas — population density equalization maps, or “cartograms”. In his understanding, a cartogram is a map on which the shapes of districts are changed in such a way that their size is proportional to a certain variable, usually the population. This leads to a uniform density of variable population, which is why cartograms are also called density equalization maps [19]. Population cartograms, used as a basis for disease mapping, reduce the size and, consequently, the visual identification of sparsely populated areas in which high incidence rates can occur exclusively by chance [16].

The advantage of the proposed geovisual analytics system is that it supports the rapid determination of statistical significance for user-defined regions consisting of several districts or parts of districts. Essentially, it supports a truly exploratory analysis, using the visual perception and spatial thinking of the map reader to identify and evaluate sectors that are unknown in advance and may not be detected by automatic search methods. Most standard statistical significance tests are applicable to pre-defined areas and are therefore problematic in a research framework due to the problem of testing multiple hypotheses. To support the assessment of the statistical significance of a posteriori defined areas, we use scanning statistics, which provides a more rigorous test based on the probability of a given cluster appearing anywhere on the map under the null hypothesis. The compactness measure is also used to mitigate problems that arise when considering irregularly shaped clusters [20].

Geographic visualization-problems and solutions

The main problem in the visualization of conventional maps is the comparison of geographical data with information on morbidity. When studying the map, untrained readers may encounter incorrect interpretation

of the results. For example, when studying any patterns of the occurrence of diseases, their large dynamics can be traced in small territories, and in large territories there is a low level or complete absence of manifestations of the disease, however, due to the difference in territories, the information that “readers” study is distorted.

Cartograms are well suited to solve these problems.

Emile Levassera is the founder of modern cartograms by area [21, 22]. His work is based on rectangles that differ in size, which are variable and indicate some kind of criterion. These rectangles are grouped according to their geographical location, for a better interpretation of the results.

The basis of D. Dorling maps [23] are circles whose size corresponds to the selected variable, without preserving the natural topography.

The first computer cartogram was created by Waldo Tobler and called a “pseudo-cartogram”. Its structure incorporated the functions of expanding or contracting regions in latitude and longitude in order to achieve an equal density of values.

The method of M.T. Gastner and M.E.J. Newman [24], a type of W. Tobler maps called density equalization maps, is based on the diffusion process. During this process, the geography expands until a uniform density of the selected variable is reached, which leads to distortion of real geographical data. This method provides the ability to change parameters to adjust the degree of geographical conservation and achieve uniform density. The development of a density equalization visualization method was supposed to solve problems related to spatial resolution, small sample sizes and variable population density.

The development of the algorithm by M.T. Gastner and M.E.J. Newman aimed to simplify the use of cartograms. However, when using a cartogram with a high resolution of a large area and high heterogeneity of data, data visualization problems arise [25].

To date, public health researchers and epidemiologists have recognized the benefits that cartograms can bring to identify many groups of diseases. More recently, cartograms have been used in the United States to display the prevalence of obesity. This was done to assess the relationship between obesity and various

socio-economic factors by policy makers, taking into account geographical and social inequalities. In another study, Appalachian County was singled out, the situation with dental services was considered there, and despite the high demand for these services, the level of services provided and the number of dentists left much to be desired, compared with other counties whose population was many times larger. In North Carolina, cartograms were used to describe the epidemiological situation of hypertension during pregnancy, as well as to assess the spread of diseases and plan medical interventions during pregnancy. A significant contribution to public health is the fact that cartograms can help describe the distribution of populations living with HIV and HIV-related outcomes by showing where populations and regions that are more susceptible to the disease live, through the simultaneous use of colors, patterns and geometric shapes; this contrasts with cartograms that allow for differential coloring or drawing only within natural geographical or political boundaries [26, 27]. In the publications of M.U.G. Kraemer with colleagues and the article. D.E. Sack with colleagues [26, 27] the authors emphasized the importance of cartography in infectious disease research and discussed the extent of its capabilities when used for geographic mapping of disease risk, which is especially important when studying diseases or populations that are strongly influenced by geography and time, including people with HIV. For the global community, it is necessary to understand the distribution of the population, since then it is easier to assess risks (for example, contact with another person with HIV). Modern computing technologies, combined with greater availability of spatially continuous data, have proved particularly useful in identifying the heterogeneity of the risk of infectious diseases. Using mapping to create density-aligned maps eliminates the problems associated with exaggerating the importance of low-density areas and hiding potential sectors in high-density urban areas. This provides a platform for implementing public health measures. The ability to determine the distribution of key population groups and predict the results is of paramount importance when it comes to planning further actions, identifying specific measures and attracting funding [27].

One of the problems when creating cartograms is the fear of reloading too much information into it, which can confuse the “readers” of cartograms. However, this coin has a second side, experts in the field of oncology, on the contrary, prefer to get as much information and details as possible. The solution is to use interactive technologies — this is a design feature of modern cartography methods that can be used to include additional information without overloading the user. Effective interactive user-oriented actions lead to rapid, gradual and reversible changes on the designed display [28]. M. Monmonier and S. Kolobakin with colleagues [28, 29] recommend the use of interactivity so that all users can study and use the map to obtain additional information and provide a more informative and interesting interpretation of the results. The user or reader will be able to switch between different interfaces, variables, map views and even receive several predicted outcomes for the treatment of patients. This is a good way for users or readers of such maps to get all the answers to their questions and analyze all the information in general. It is also worth considering that the needs of the audience are always changeable and are a priority for the creators of the map, which is why interactivity will make the process of information consumption more dynamic and interesting. The advantage of user interaction with maps is the fact that it helps to collect more data, assess the spatial distribution of diseases and allows you to explain the presented statistics and their relationship.

There is such a thing as online atlases. So the use of interactivity will just improve the performance of these resources. Interactive design features present on online cancer maps include tooltips, drop-down menus, data selection, zooming and panning, which allows users to explore the map as needed and provides display flexibility [28].

Thus, all of the above is a great help in the development of the atlas of cancer. Map makers should consider using additional mapping methods, and it is also worth paying attention to the needs of the audience that “reads” such maps, time intervals, and financing. However, effective communication of cancer statistics to the public is of paramount importance. The advantage

of the old type of cards is that they are more familiar in shape to more people, but it is a clear fact that they can give a wrong perception of information. Public atlases can be useful educational tools and are used everywhere in healthcare. Already, many statistics are commonly used in the analysis of the primary symptomatic manifestations of cancer. It is often possible to see morbidity rates or coefficients that show how much the region is above or below the average level. Interaction with maps is an important component of publicly available atlases, and with the development of modern technologies, it is becoming easier to use. Map and atlas developers need to provide access to as many users as possible with as much information as possible. Thus, the development of cartograms evolves to publicly available atlases.

Regional spread of oncology

When studying issues related to the spread of oncology at the level of one country, one can observe heterogeneity of results, which is associated with differences in population and their habitat. However, the issue of the relationship between the region and cancer outcomes is interesting and open, it should be given attention at the level of the socio-ecological structure

of healthcare. It is necessary to analyze the impact of the region on a cancer patient in order to possibly identify new aspects related to the disease itself. When detecting differences in the spread or manifestation of cancer at the regional or national level, the main thing that medical personnel should do is to correctly interpret the results to determine whether they are genuine or statistically insignificant, in order to avoid false positive results. Regional differences exist. Regional differences lead to lower absolute survival in one region compared to another. In the article by B.E. Wilson with colleagues it is described that 50.5 % of patients in the Asia-Pacific region received additional anticancer therapy after the study, compared with 28 % in the Western region. The frequency of subsequent use of anticancer therapy was 53.9 % in the Asia-Pacific region, compared with 45.2 % in the Western region [30].

If we analyze the situation in Russia, according to official data from Internet sources, by 2020 278,992 people died from malignant neoplasms, 3,940,529 people are patients with an established diagnosis of malignant neoplasm, 296.9 billion rubles were spent by the state on providing medical care to patients with cancer. On the figure 7, taken from the source [31], there is demonstrated the prevalence of cancer in Russia.



Fig. 7. Severity of the problem in the regions of Russia (from A to E, the prevalence from the lowest to the highest is highlighted in colors) according to [31]

The authors argue that “low morbidity is not always an indicator that everything is good in the region, but may indicate that the procedure for detecting and registering new cases is working worse in the region.” The authors cite breast cancer as an example. This type of cancer is not associated with external negative behavioral habits, for example, smoking, etc., which can form a relationship with the incidence of this particular type of cancer in a particular region. The standardized incidence rate of breast cancer in women, according to 2018 data, is 51.6 per 100 thousand. The average value for all regions was 49.9 people, that is, in half of the subjects, the value of the indicator did not exceed this limit. However, in some regions it deviated significantly from the median, among them: Nenets Autonomous District, Republic of Dagestan, Republic of Sakha (Yakutia), Republic of Kalmykia, Udmurt Republic, Republic of Altai, Chukotka Autonomous District, Sevastopol, Leningrad Region, Perm Territory, Republic of Buryatia, Jewish Autonomous District, Chuvashia [31].

When analyzing the situation in Russia, it was found that the following regions took precedence in terms of favorable outcomes in the rating of regions of the Russian Federation in terms of the scale of the problem: Kaluga Region, Kamchatka Territory, Krasnoyarsk Territory, Murmansk Region, St. Petersburg, and Tomsk Region. In all regions, good early diagnosis and a high level of qualified medical care were noted.

The least favorable situation in the work of the oncological service has developed in the Republic of Adygea, the Republic of Altai, the Republic of Dagestan, the Republic of North Ossetia — Alania and the Kostroma region. These regions are characterized by poor diagnosis in the field of oncology. In the Republic of Adygea and the Republic of North Ossetia, there is a low level of therapy for the detection of malignant tumors. In the Republic of Dagestan and the Republic of North Ossetia and the Kostroma region, there are high detection rates at late stages, and in the Kostroma region, Adygea and Altai there are some of the highest mortality — to-morbidity ratios for five nosologies. Migration of patients for treatment to other regions is noted in all regions.

Thus, the cartograms in this example perfectly demonstrate the situation in the field of oncology within one country. Looking at the map, you can immediately assess the position of each of the 83 regions of the Russian Federation and make assumptions about why they have low or high activity in the spread of cancer [31].

Conclusion

Oncology is a disease that spreads through the population by leaps and bounds. To date, there is no exact data on why and at what point in certain people cancer cells begin to divide uncontrollably. In this regard, it is necessary to collect as much statistical data as possible for more accurate predictions of the outcome of the disease, treatment of oncology and, most importantly, the preparation of preventive measures for this disease. Digitalization of healthcare will undoubtedly help in this. And one of the ways to collect data and visually analyze the oncological situation at the global and regional levels is the use of cartograms. The use of cartograms radically changes the clinical workflow, providing both healthcare providers and patients with access to big data-based information. Experiential medicine is being replaced by a scientifically based, patient-centered approach. Given the state of geographic information systems and increasingly powerful analytical software, cartograms should be embedded, accessible and reliable tools that complement traditional cartography in visualizing important epidemiological data. The use of cartograms to determine the geographical spread of oncology worldwide is a necessity. Modern cartograms are a tool that demonstrates the territories where cancer patients live in a more diverse and clear way, compared with using only cartographic methods. The developers have built in functions that allow you to visualize changes in small areas or vice versa in larger areas. However, it is worth recognizing that today the world community still needs a more in-depth study of the issues of formation, construction, and development of cartograms in order to adapt to the needs of a changing world.

References/Библиографический список

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends — An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16–27. doi: 10.1158/1055–9965.EPI-15–0578
2. Dwyer-Lindgren L, Mokdad AH, Srebotnjak T, Flaxman AD, Hansen GM, Murray CJ. Cigarette smoking prevalence in US counties: 1996–2012. *Popul Health Metr*. 2014;12(1):5. doi: 10.1186/1478–7954–12–5
3. Shajari E, Mollasalehi H. Ribonucleic-acid-biomarker candidates for early-phase group detection of common cancers. *Genomics*. 2020;112(1):163–168. doi: 10.1016/j.ygeno.2018.08.011
4. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Saslow D, Brawley OW, Wender R. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):30–54. doi: 10.3322/caac.21261
5. Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, Nur U, Tracey E, Coory M, Hatcher J, McGahan CE, Turner D, Marrett L, Gjerstorff ML, Johannesen TB, Adolphsson J, Lambe M, Lawrence G, Meechan D, Morris EJ, Middleton R, Steward J, Richards MA; ICBP Module 1 Working Group. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet*. 2011;377(9760):127–38. doi: 10.1016/S0140–6736(10)62231–3
6. Volkotrub LP, Odintsova IN, Chemeris TV. Mapping as a method for identifying areas of increased cancer risk in industrial cities. *Hygiene and sanitation*. 2001;(1). (In Russian). [Волкотруб Л.П., Одицова И.Н., Чемерис Т.В. Картографирование как метод выявления территорий повышенного онкологического риска в индустриальных городах // Гигиена и санитария. 2001. № 1. С. 72–74. (Дата обращения: 07.02.2024).]
7. Chan HM, Trifonopoulos M, Ing A, Receveur O, Johnson E. Consumption of freshwater fish in Kahnawake: risks and benefits. *Environ Res*. 1999;80(2 Pt 2): S213–S222. doi: 10.1006/enrs.1998.3930
8. Barford A, Dorling D. The shape of the global causes of death. *Int J Health Geogr*. 2007;6:48. doi: 10.1186/1476–072X-6–48
9. Levison ME, Haddon W. The area adjusted map: an epidemiological device. *Public Health Rep*. 1965;80(1):55–59.
10. Hunter JM, Young JC. Diffusion of influenza in England and Wales. *Ann Assoc Am Geogr*. 1971;61(4):637–653. doi: 10.1111/j.1467–8306.1971.tb00815.x
11. Selvin S, Shaw G, Schulman J, Merrill DW. Spatial distribution of disease: three case studies. *JNCI*. 1987;79(3):417–423.
12. Dorling D, Barford A, Newman M. Worldmapper: the world as you have never seen it before. *IEEE Trans Vis Comput Graph*. 2006;12(5):757–764. doi: 10.1109/TVCG.2006.202
13. Zhumashev UK. Cartogram of the incidence of malignant tumors in children in certain regions of Kazakhstan. *Medicine of Kyrgyzstan*. 2011;(5). (In Russian) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kartogramma-zabolevaemosti-zlokachestvennyh-opuholey-detskogo-naseleniya-v-otdelnyh-regionah-kazahstana> (Accessed 2024 February 7) [Жумашев У.К. Картограмма заболеваемости злокачественных опухолей детского населения в отдельных регионах Казахстана // Медицина Кыргызстана. 2011. № 5. С. 44–47. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kartogramma-zabolevaemosti-zlokachestvennyh-opuholey-detskogo-naseleniya-v-otdelnyh-regionah-kazahstana> (Дата обращения: 07.02.2024).]
14. Osombaev MSh, Dzhekshenov MD, Satybaldiev OA, Abdrasulov KD, Makimbetov EK, Kuzikeev MA. Epidemiology of colorectal cancer // *Scientific review. Medical Sciences*. 2021;1:37–42 URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1169> (Accessed 2024 March 16) (In Russian). [Осомбаев М.Ш., Джекшенов М.Д., Сатыбалдиев О.А., Абдрасулов К.Д., Макимбетов Э.К., Кузиков М.А. Эпидемиология колоректального рака // Научное обозрение. Медицинские науки. 2021. № 1. С. 37–42. (Дата обращения: 16.03.2024).]
15. Merabishvili VM, Arsenyev AI, Tarkov SA, Barchuk AA, Shcherbakov AM, Demin EV, Merabishvili EN. Morbidity and mortality of the population from lung cancer, taking into account reliability. *Siberian journal of oncology*. 2018;17(6):15–26. (In Russian) doi:10.21294/1814–4861–2018–17–6–15–26 [Мерабишвили В.М., Арсеньев А.И., Тарков С.А., Барчук А.А., Щербаков А.М., Демин Е.В., Мерабишвили Э.Н. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета. Сибирский онкологический журнал. 2018. Т. 17. № 6. С. 15–26.]
16. Kronenfeld BJ, Wong DWS. Visualizing statistical significance of disease clusters using cartograms. *Int J Health Geogr*. 2017;16(1):19. doi: 10.1186/s12942–017–0093–9
17. Elliott P, Wartenberg D. Spatial epidemiology: current approaches and future challenges. *Environ Health Perspect*. 2004;112(9):998–1006. doi: 10.1289/ehp.6735
18. Aylin P, Maheswaran R, Wakefield J, Cockings S, Jarup L, Arnold R, Wheeler G, Elliott P. A national facility for small area disease mapping and rapid initial assessment of apparent disease clusters around a point source: the UK Small Area Health Statistics Unit. *J Public Health Med*. 1999;21(3):289–298. doi: 10.1093/pubmed/21.3.289
19. California Cancer Registry. Age-adjusted invasive cancer incidence rates by county in California, 2009–2013. Based on December 2015 Extract. Available from: <http://cancer-rates.info/ca/>. (Accessed 2016 June 19.)
20. Gastner MT, Newman MEJ. Diffusion-based method for producing density-equalizing maps. *PNAS*. 2004;101(20):7499–7504. doi: 10.1073/pnas.0400280101
21. Lovett DA, Poots AJ, Clements JT, Green SA, Samarasinghe E, Bell D. Using geographical information systems and cartograms as a health service quality improvement tool. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2014;10:67–74. doi: 10.1016/j.sste.2014.05.004
22. Tobler W. Thirty Five Years of Computer Cartograms. *Ann Assoc Am Geogr*. 2004;94(1):58–73.
23. Dorling D. The visualization of local urban change across Britain. *Environ Plan B: Plan Des*. 1995;22(3):269–290.
24. Gastner MT, Newman MEJ. Diffusion-based method for producing density-equalizing maps. Previous Methods for Constructing Cartograms. *PNAS*. 2004;101(20):7499–7504. doi: 10.1073/pnas.0400280101
25. Kaspar S, Fabrikant SI, Freckmann P. Empirical Study of Cartograms. In: *International Cartographic Conference*, Paris, 2011;1–8.
26. Sack DE, Gange SJ, Althoff KN, Pettit AC, Kheshti AN, Ransby IS, Nelson JJ, Turner MM, Sterling TR, Rebeiro PF. Visualizing the Geography of HIV Observational Cohorts With Density-Adjusted

Cartograms. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2022;89(5):473–480. doi: 10.1097/QAI.000

27. Kraemer MUG, Hay SI, Pigott DM, Smith DL, Wint GRW, Golding N. Progress and Challenges in Infectious Disease Cartography. *Trends Parasitol*. 2016;32(1):19–29. doi: 10.1016/j.pt.2015.09.006

28. Kobakian S, Cook D, Roberts J. Mapping cancer: the potential of cartograms and alternative map displays. *Annals of Cancer Epidemiology*. 2020;4:1–17.

29. Monmonier M. How to Lie with Maps. 3rd ed. Chicago: University of Chicago Press, 2018. 256 p.

30. Wilson BE, Pearson SA, Barton MB, Amir E. Regional Variations in Clinical Trial Outcomes in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(8):879–886.e2. doi: 10.6004/jnccn.2022.7029. PMID: 35948036.


31. Project «To Be Precise», 2024. URL: <https://tochno.st/materials/onkologiya-v-regionakh-rossii-new#part6>. (Accessed 2024 March 16) (In Russian). [Проект «если быть точным», 2024 URL: <https://tochno.st/materials/onkologiya-v-regionakh-rossii-new#part6> (Дата обращения: 16.03.2024)].

Картограммы в онкологии: анализ региональной ситуации

Ю.В. Самсонов¹  , А.А. Костин² 

¹ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, г. Москва, Российская Федерация

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

 samsonovu@list.ru

Аннотация. *Актуальность.* За последние несколько лет во всем мире наблюдается тенденция к росту заболеваемости и смертности от рака. Представители здравоохранения и исследователи-эпидемиологи часто используют карты заболеваемости для выявления потенциальных групп заболеваний. Картограммы — это картографическое изображение различных территорий, которые содержат информацию не о площади занимаемой территории, а о интересующей читателя переменной, например, численности населения или о конкретном заболевании. Данный инструмент используется для визуализации данных уже более века, однако именно сейчас приобретает все большую популярность для отображения закономерностей и направленности изменений в окружающем нас мире. Внедрение картограмм в сферу здравоохранения происходит постепенно в зависимости от полученных результатов при разработке различных типов картограмм. В полной мере сложно оценить важность сбора и анализа информации о течении онкологических заболеваний. Однако при совершенствовании этой системы можно добиться хороших результатов в предотвращении возникновения онкологических заболеваний и повышении уровня оказываемой онкологической помощи. *Целью* данного исследования является анализ существующей информации о картограммах, применимых в онкологии. В данной публикации рассматриваются вопросы, связанные с необходимостью применения картограмм в онкоэпидемиологии, причины возникновения онкологии, преимущества использования картограмм для рассмотрения различного спектра заболеваний от просто инфекционных до ВИЧ и технические вопросы географической визуализации, а также проблем и пути их решения. Картограммы — инструмент, который наглядно демонстрирует изменения, происходящие на небольшой территории, например, в определенном районе, внутри большой территории, например, целой республики в том формате, который могут воспринять все пользователи и «читатели» картограмм. *Выводы.* Онкология — заболевание, которое распространяется по популяции семимильными шагами. В связи с этим необходимо собрать как можно больше статистических данных для более точных прогнозов исхода заболевания, лечения онкологии и самое главное составление мер профилактики данного заболевания. В этом, без сомнения, поможет цифровизация здравоохранения в виде цифровых картограмм.

Ключевые слова: картограммы, онкология, картографирование, онкоэпидемиология, онкологический риск, геоинформационная система

Информация о финансировании. Авторы не получали финансовой поддержки за исследование, авторство и публикацию этой статьи.

Вклад авторов. Самсонов Ю.В — обзор литературы, написание текста и Костин А.А. — 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 — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 17.03.2024. Принята 08.04.2024.

Для цитирования: *Samsonov Y.V., Kostin A.A. Cartograms in oncology: analysis of the regional situation // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 216–229. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–216–229*

Corresponding author: Samsonov Yuriy V. — MD, PhD, Head of the Medical Care Coordination Department at the Coordination of activities of regional institutions Center of the Russian Federation in field of radiology and oncology National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Leading Researcher of Russian Center of informational technologies and epidemical researches in oncology P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 125284, 2nd Botkin passage, 3, Moscow, Russian Federation. E-mail: samsonovu@list.ru

Samsonov Y.V. ORCID 0000–0002–2971–5873

Kostin A.A. ORCID 0000–0002–0792–6012

Ответственный за переписку: Самсонов Юрий Владимирович — к.м.н., заведующий отделом координации медицинской помощи Центра координации деятельности учреждений регионов Российской Федерации в области радиологии и онкологии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Российская Федерация, 125284, г. Москва, 2й Боткинский проезд, д. 3. E-mail: samsonovu@list.ru

Самсонов Ю.В. ORCID 0000–0002–2971–5873

Костин А.А. SPIN 8073–0899; 0000–0002–0792–6012




DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-2-230-245

EDN: ZTWBGG

REVIEW

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Современная оценка эпидемиологии и осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

С.Н. Переходов¹ , В.Е. Милюков² , Н.О. Бартош² , М.С. Красноперова²  ¹ Российский университет медицины, г. Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация
 Kram2412@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность.* Высокая первичная заболеваемость язвенной болезнью лиц трудоспособного возраста и частые рецидивы с осложненным течением сопровождаются временной, но достаточно продолжительной утратой трудоспособности, снижением производительности труда и качества жизни пациентов, а также инвалидизацией и летальностью, что определяет важный медико-социальный и экономический статус данного заболевания. Кроме того, существенно возрастающий вклад первичной заболеваемости в общую заболеваемость вносят пациенты детского возраста, растет заболеваемость лиц пожилого и старческого возраста. В Российской Федерации в 2019 г. зарегистрировано 1 188 551 случаев язвенной болезни, 101 680 (8,5 %) из которых установлены впервые в жизни. В статье представлены данные последних исследований, согласно которым распространенность язвенной болезни в общей популяции населения Российской Федерации составляет в течение жизни 5–10 %, а ежегодная заболеваемость — 0,1–0,3 %. В Российской Федерации заболеваемость ЯБ у детей в последнее десятилетие составляет 1100–1500 случаев на 100 000 детского населения. У 81–87 % детей локализация впервые выявленного язвенного дефекта определяется в дуоденальной зоне, у 11–13 % — в стенке желудка и у 4–6 % детей отмечается сочетание локализации язвы в стенке желудка и дуоденальной зоне. Количество осложнений в виде кровотечений регистрируют с ежегодной частотой от 19 до 57 на 100 000 чел. (от 0,02 до 0,06 %). Количество осложнений в виде перфорации составляет от 4 до 14 случаев на 100 000 чел. (от 0,004 до 0,014 %). Смертность от осложнений язвенной болезни и эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки составляет 7,7 % от всех смертей, вызванных болезнью органов пищеварения. *Выводы.* Язвенная болезнь остается в настоящее время одним из заболеваний пищеварительной системы человека, требующих изучения накопленного опыта отечественной и зарубежной медицины и дальнейших мультидисциплинарных исследований для улучшения результатов лечения данной категории пациентов, а эпидемиология язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки продолжает вызывать интерес, как с научной, так и с практической точки зрения.

Ключевые слова: язвенная болезнь, желудок, двенадцатиперстная кишка, заболеваемость, осложнения, летальность

© Переходов С.Н., Милюков В.Е., Бартош Н.О., Красноперова М.С., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов. Переходов С.Н. — концепция обзора; Милуков В.Е., Бартош Н.О., Красноперова М.С. — сбор и анализ литературных данных, написание текста. 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 17.03.2024. Принята 08.04.2024.

Для цитирования: Переходов С.Н., Милуков В.Е., Бартош Н.О., Красноперова М.С. Современная оценка эпидемиологии и осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 230–245. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–230–245

Modern assessment of epidemiology and complications of gastric and duodenal peptic ulcer disease

Sergey N. Perehodov¹ , Vladimir E. Milyukov² ,
Nikolai O. Bartosh² , Marina S. Krasnoperova²  

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

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

✉ Kram2412@yandex.ru

Abstract. Relevance. The high primary incidence of peptic ulcer in people of working age and frequent relapses with a complicated course are accompanied by temporary but quite long-term loss of ability to work, a decrease in labor productivity and quality of life of patients, as well as disability and mortality, which determines the important medical, social and economic status of this disease. In addition, a significantly increasing contribution of primary morbidity to the overall morbidity is made by pediatric patients, and the morbidity of elderly and senile people is growing. In the Russian Federation in 2019, 1,188,551 cases of peptic ulcer disease were registered, 101,680 (8.5 %) of which were diagnosed for the first time in life. According to recent studies, the lifetime prevalence of peptic ulcer disease in the general population of the Russian Federation is 5–10 %, and the annual incidence is 0.1–0.3 %. In the Russian Federation, the incidence of ulcer in children in the last decade is 1100–1500 cases per 100,000 children. In 81–87 % of children, the localization of a newly detected ulcerative defect is determined in the duodenal zone, in 11–13 % — in the stomach wall, and in 4–6 % of children, a combination of ulcer localization in the stomach wall and duodenal zone is noted. The number of complications in the form of bleeding is recorded with an annual frequency of 19 to 57 per 100,000 people. (from 0.02 to 0.06 %). The number of complications in the form of perforation ranges from 4 to 14 cases per 100,000 people. (from 0.004 to 0.014 %). Mortality from complications of peptic ulcer and erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum is 7.7 % of all deaths caused by diseases of the digestive system. **Conclusion.** Peptic ulcer disease currently remains one of the diseases of the human digestive system that requires studying the accumulated experience of

domestic and foreign medicine and further multidisciplinary research to improve treatment results for this category of patients, and the epidemiology of gastric and duodenal ulcers continues to be of interest, both scientifically and from a practical point of view.

Keywords: peptic ulcer disease, morbidity, complications, mortality

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

Author contributions. S. Perehodov—review concept. V. Milyukov, N. Bartosh, M. Krasnoperova — collection and analysis of literary data, text writing. 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 — not applicable.

For citation: Perehodov SN, Milyukov VE, Bartosh NO., Krasnoperova MS. Modern assessment of epidemiology and complications of gastric and duodenal peptic ulcer disease. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):230–245. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–230–245

Введение

Язвенная болезнь (ЯБ) — самое распространенное (после хронического гастрита и дуоденита) заболевание органов брюшной полости, представляющее хроническое рецидивирующее заболевание с циклическим течением, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, склонное к прогрессированию и развитию осложнений, основным признаком которого является образование дефекта (язвы) с четкими границами в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки [1]. Патогенез язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) обусловлен нарушением баланса между факторами агрессии (соляная кислота и ферменты) и механизмами защиты (обновление эпителия, выработка слизи и др.) слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [2].

Несмотря на длительный период изучения патогенеза данной нозологии, не существует и в настоящее время единой общепринятой теории возникновения ЯБ. Предложенные в разное время теории патогенеза ЯБ: сосудистая (Virchow R., 1852), пептическая (Bernard K., 1856; Quinke H., 1882), механическая (Aschoff L., 1912), воспалительная (Konjetzny G.,

1923), психосоматическая (Alexander F., 1934), нейрорефлекторная (Rossle R., 1913), нейро-гуморальная (Wojanowicz K., 1963), кортико-висцеральная (Быков К.М., Курцин И.Т., 1949), нарушения слизистобикарбонатного барьера (Hollander F., 1954), иммунная (Гринберг О.Я., 1966) и другие учитывают лишь отдельные механизмы ее возникновения [3].

Язвенная болезнь характеризуется развитием таких тяжелых деструктивных осложнений, являющихся основной причиной летальности при этом заболевании, как кровотечение и перфорация, которые требуют хирургического лечения. У 10–40 % больных язвенной болезнью развивается пилородуоденальный стеноз, который представляет собой рубцовое сужение начального отдела двенадцатиперстной кишки или пилорического отдела желудка, что нарушает эвакуацию желудочного содержимого и служит абсолютным показанием к хирургическому лечению. Кроме того, заболеваемость ЯБ сопровождается снижением качества жизни пациентов, временной утратой трудоспособности, снижением производительности труда, что определяет медико-социальный и экономический статус данного заболевания [4–9].

В связи с распространенностью заболевания, трудностями своевременной диагностики, тяжестью возможных осложнений, сложностями профилактики и лечения ЯБЖ и ДПК следует рассматривать как одну из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии.

Заболееваемость болезнями органов пищеварения, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — заболевание органов брюшной полости, отмечаемое во всех странах и на всех континентах в мире [10]. Заболееваемость ЯБЖ и ЯБДПК регистрируется в странах, различных по уровню социального и экономического развития. Так, в США от 7 до 10 % населения в течение жизни болеют ЯБ (ежегодно регистрируются от 350 000 до 450 000 новых случаев заболевания), в Великобритании — 15 % населения, в Японии — 11 %, в Индии — 25 %, в странах Западной Европы до 8,2 % населения болеет язвенной болезнью. Каждый десятый житель Германии заболевает язвенной болезнью. Еще больше распространено это заболевание в Швеции, где она регистрируется у 10,2 % взрослого населения. Большое число больных ЯБ наблюдается и в странах СНГ (5–6 % взрослого населения) [11]. Частота заболееваемости по странам предоставлена в таблице.

Частота заболееваемости ЯБ по странам по данным 2015–2021 года

Таблица

Страна	Частота заболееваемости (%)
Индия	25
Великобритания	15
Япония	11
Швеция	10,2
Германия	10
США	7–10
Российская Федерация	7,1–7,7
СНГ	5–6

Table
Peptic ulcer incidence rate by country according to 2015–2021

Country	Incidence rate (%)
India	25
United Kingdom	15
Japan	11
Sweden	10,2
Germany	10
USA	7–10
Russian Federation	7.1–7.7
CIS countries	5–6

Соотношение мужчин и женщин по заболееваемости ЯБ составляет 9:1 в США, 2:1 в Европе и 6:1 в Китае [12–14].

В странах Африки до недавнего времени заболееваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки регистрировалась достаточно редко. Однако в связи с ростом доступности гибкой эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта стало очевидным, что язвенная болезнь широко распространена и на африканском континенте, где, по данным современной медицинской статистики, около 8,3 % населения в течении жизни болеют ЯБ [15].

В структуре общей заболееваемости населения в Российской Федерации (РФ) болезни органов пищеварения (БОП) занимают 5–6-е место в общей популяции, составляя от 7,1 до 7,7 % [5, 6]. По оценкам данных Центра медицинской статистики, в 2019 г. доля БОП в структуре общей заболееваемости при анализе по возрастным категориям оставалась стабильной на протяжении пяти лет и составляла у детей 0–14 лет 3,6 %, у подростков 15–17 лет — 4,7 %, у взрослых, 18 лет и старше, представляющих трудоспособное население — 6,8 %, и у старшего населения — 8,0 %. При этом в 2019 г. вклад первичной заболееваемости в общую составил у детей 0–14 лет 60,7 %, у подростков 15–17 лет — 43,8 %, у взрослых и старшего поколения — 12,9 % и 7,9 % соответственно [7].

Распространенность БОП в РФ в последнее десятилетие остается высокой без существенной

динамики. По данным Росстата, в РФ зарегистрировано 4841 случаев на 100 000 населения в 2010 году, 4986 в 2017 году, 4921 в 2021 году [8, 9].

В РФ в 2019 г. зарегистрировано 1 188 551 случаев ЯБ, 101 680 (8,5 %) из которых установлены впервые в жизни [16]. По данным последних исследований, распространенность ЯБ в общей популяции населения РФ составляет в течение жизни 5–10 %, а ежегодная заболеваемость — 0,1–0,3 % [11, 17].

Заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки у взрослых

В структуре БОП у взрослого населения ЯБ является широко распространенной и составляет от 7 до 12 % [2, 18]. ЯБ с локализацией в ДПК встречается в 4 раза чаще, чем язвенная болезнь с локализацией в желудке. ЯБДПК встречается чаще у мужчин, чем у женщин. В свою очередь, ЯБЖ отмечается с одинаковой частотой среди мужчин и женщин [19, 20]. Заболеваемость ЯБ у мужчин и у женщин коррелирует с возрастом. Так, например, по данным Ворониной Л.П. (2008 г.), среди лиц трудоспособного возраста мужчины болеют ЯБ в 2,7 раз чаще женщин. Однако в пожилом возрасте чаще страдают женщины [21, 22]. У мужчин осложненные формы ЯБЖ встречаются в 2 раза чаще чем у женщин, а ЯБДПК — в 4 раза [23–25].

Известно, что после 40 лет у женщин происходит снижение эстрогенов, которые, по мнению некоторых авторов, обладают антиульцерогенным действием [23].

Высокая частота встречаемости ЯБ у мужчин в возрасте до 20 лет и заметное снижение к 40 годам при параллельном нарастании в этом же возрастном периоде уровня заболеваемости у женщин, убедительно указывает на участие в патогенезе данного заболевания гормонального звена репродуктивной системы [19, 24–26].

Заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки у детей

Изменение социальной и экономической структуры современного общества, которое проявляется

стремительной урбанизацией, нарастанием темпа жизни, ухудшением качества питания и негативным стрессорным влиянием окружающей среды, оказывает отрицательное влияние на состояние здоровья не только взрослого, но и детского населения [27]. Заболевания органов пищеварения у детей занимают ведущее место в структуре соматической патологии детского возраста. Анализ заболеваемости детей и подростков болезнями органов пищеварения доказывает, что частота БОП за последние годы возросла с 8000 до 12 000 на 100 000 детского населения [28].

В РФ заболеваемость ЯБ у детей в последнее десятилетие составляет 1100–1500 случаев на 100 000 детского населения [29]. У 81–87 % детей локализация впервые выявленного язвенного дефекта определяется в дуоденальной зоне, у 11–13 % — в стенке желудка и у 4–6 % детей отмечается сочетание локализации язвы в стенке желудка и дуоденальной зоне [30]. Таким образом, согласно современным статистическим данным, заболеваемость ЯБЖ регистрируется в 8 раз реже, чем ЯБДПК [29].

Л.А. Лазарева (2017), проведя анализ заболеваемости детей и подростков болезнями органов пищеварения, выявила ЯБ у 7–12 % детей, а изучая структуру заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта детского населения, установила, что в школьном возрасте ЯБ встречалась в 7 раз чаще, чем у дошкольников, и у детей, проживающих в городе, в 2 раза чаще, чем у детей сельской местности [28]. Данная статистика объясняется автором и другими исследователями негативным влиянием урбанизации и образовательного процесса (нарушение режима и характера питания, активный и напряженный ритм жизни, высокая учебная нагрузка, повышенный уровень стресса) на здоровье детей [31]. Мальчики и девочки дошкольного возраста болеют ЯБ с одинаковой частотой. Уровень заболеваемости ЯБ превышает у мальчиков уровень заболеваемости девочек в 3 раза к 12–14 годам и в 5 раз к 18–20 годам. Осложненные формы ЯБ у детей регистрируют в 8–9 % случаев, а в структуре осложнений доминируют желудочно-кишечные кровотечения, составляя почти 80 %, стеноз привратника — 11 %, перфорация — 8 % и пенетрация 1,5 % [27].

Эпидемиология язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста

Большой ряд исследований посвящен изучению эпидемиологии и особенностей клинического течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого и старческого возраста [21,32–35].

По возрастной периодизации ВОЗ, к пожилому возрасту относят население 60–67 лет, к старческому возрасту — 75–90 лет [6].

У лиц данной возрастной категории различают три варианта развития ЯБЖ и ДПК. Так, к первому варианту заболевания относится длительно протекающая язвенная болезнь («старая язва»), возникшая еще в молодом или зрелом возрасте, которая чередуется периодами ремиссии и обострения [32]. Во втором случае ЯБЖ и ДПК возникает впервые у пожилых пациентов на фоне развивающихся возрастных морфофункциональных изменений — «поздняя язва». К таким изменениям относятся: снижение общего и местного иммунитета, ослабление протективных свойств слизистой оболочки, патологические изменения в сосудах стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, в результате которых возникают участки ишемии, а затем возникает дистрофия и атрофия слизистой оболочки с развитием дефектов в стенке органа в виде эрозий или язв. К третьему варианту заболевания относится ЯБ, возникшая на фоне приема лекарственных препаратов или сопутствующих заболеваний [33]. ЯБ часто сочетается с ишемической болезнью сердца (62,7 %), артериальной гипертензией (55 %), остеоартрозом (16,6 %), заболеваниями печени (18 %) и желчного пузыря (24,4 %), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в 30 % [34]. Длительно протекающая ЯБ («старая язва») встречается у 40 % пациентов пожилого и 33 % старческого возраста. «Поздняя язва» наблюдается у 60 % больных пожилого и 67 % старческого возраста [33]. Исходя из этого должны отмечаться существенные различия при определении уровня заболеваемости в зависимости от варианта развития ЯБЖ и ДПК [33], однако

данная информация крайне скудно представлена в научной медицинской литературе.

В пожилом возрасте язвенный дефект в стенке желудка возникает в 1,7 раз чаще, а в старческом возрасте в 3 раза чаще, чем в двенадцатиперстной кишке [21].

В пожилом и старческом возрасте длительно протекающая ЯБ в варианте «старая язва» отличается от таковой у лиц молодого и среднего возраста частым сочетанным поражением стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, медленным рубцеванием язвенного дефекта, более продолжительными рецидивами [35]. При варианте «поздняя язва» дефект слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в 30 % случаев имеет большие или гигантские размеры. При этом ЯЖ и ДПК гигантских размеров, диаметр которых может быть от 2 до 9 см, у 10–15 % пациентов располагаются на малой кривизне желудка или задней стенке ДПК. Доля длительно нерубцующихся язв в условиях проведения консервативной терапии при данной форме составляет 25 %. Локализация язвенного дефекта наблюдается с одинаковой частотой в желудке и двенадцатиперстной кишке при варианте язвенной болезни «поздняя язва», а сочетанная локализация и в желудке, и в двенадцатиперстной кишке наблюдается в 11,5 % случаев, т.е. в 2,4 раза чаще, чем в молодом возрасте [34].

Следовательно, язвенная болезнь в пожилом и старческом возрасте протекает более тяжело, что проявляется большими размерами язвенного дефекта, сочетанной локализацией дефектов, медленным рубцеванием и продолжительными рецидивами с развитием осложнений [35]. В развитии заболевания и осложненном течении гастродуоденальных язв у людей пожилого и старческого возраста, помимо инфекции, могут играть значимую роль атеросклеротические изменения сосудов желудка, сопутствующие заболевания, такие, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронические неспецифические заболевания легких и др., снижающие защитные свойства слизистой оболочки желудка, прием лекарственных препаратов (в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)), обладающих ulcerogenicным действием [11].

Осложнениями язвенной болезни у лиц пожилого и старческого возраста являются: кровотечение — 16,8 %, малигнизация (14,2 %), пилоростеноз — 7,8 %, перфорация — 5 % [25]. Послеоперационные осложнения возникают в 30 % случаев [36]. По результатам исследования Артемова Ю.В. из 426 больных, оперированных в плановом порядке у 5 больных (1,2 %) после резекции желудка по Бильрот — II возникло осложнение в виде несостоятельности культи ДПК с развитием тотального перитонита, у 1 пациента (менее 1 %) после селективной проксимальной ваготомии с дуоденопластикой — некроз стенки желудка в области малой кривизны с её перфорацией и развитием перитонита, у 5 пациентов (1,2 %) возникла ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость. По мнению автора, исключить вероятность развития послеоперационных осложнений невозможно, несмотря на известные причины их возникновения [58].

Эпидемиология рецидивов и осложнений язвенной болезни

В неосложненных случаях ЯБ протекает с чередованием периодов ремиссии (от нескольких недель до многих лет) и обострения (от 3–4 до 6–8 недель). В результате влияния неблагоприятных факторов возможно развитие осложнений язвенной болезни [25]. Неблагоприятными факторами являются: несвоевременное лечение или его отсутствие, сопутствующие заболевания, курение, злоупотребление алкоголем, стресс, физическое перенапряжение, прием препаратов, снижающих свертывание крови и/или НПВП. Прием НПВП повышает риск развития эрозивно-язвенных поражений здоровой слизистой оболочки в 3–5 раз, а риск кровотечений и перфораций в 8 раз при наличии у пациента ЯБ [37, 38].

По данным Росстата, рецидив язвенной болезни регистрируют в первые 4–6 месяцев после проведенной терапии [9,16]. По результатам пятилетнего динамического наблюдения пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, выполненного Л.В. Волевач и соавт. (2017) в амбулаторных условиях, у пациентов с ЯБЖ и ЯБДПК,

которым проводилась антихеликобактерная терапия отмечена эпителизация язвы через месяц у 97,8 %, а частота рецидивов ЯБЖ составила 17 % и рецидивов ЯБДПК — 50 %. У пациентов, которым не проводилась антихеликобактерная терапия, эпителизация язвы наблюдалась у 94 % наблюдаемых пациентов на 30–40 день, а частота рецидивов у пациентов ЯБЖ составила 40 % и у пациентов с ЯБДПК — 31 % [39]. Данные, полученные в результате проведенного исследования, указывают на недостоверность эффективности антихеликобактерной терапии.

Осложнениями ЯБ являются кровотечение, перфорация, пенетрация, перидуоденит, гастродуоденальный стеноз и малигнизация [40]. При этом, кровотечение является наиболее частым осложнением ЯБЖ и ДПК [41, 42]. Количество осложнений в виде кровотечений регистрируют с ежегодной частотой от 19 до 57 на 100 000 чел. (от 0,02 до 0,06 %) [43]. Дуоденальные кровотечения развиваются в 3 раза чаще желудочных [57]. Угрожающими факторами возникновения кровотечения служат увеличивающийся в размерах язвенный дефект (размеры язвенного дефекта более 1 см), локализация язвенного дефекта (наиболее опасными признаны язвы на задней стенке луковицы ДПК, где проходят крупные ветви желудочно-двенадцатиперстной артерии), отсутствие или несвоевременная терапия, прием ацетилсалициловой кислоты и НПВП, инфекция НР [42].

Перфорация представляет собой второе по частоте осложнение ЯБ [37]. Количество осложнений в виде перфорации составляет от 4 до 14 случаев на 100 000 чел. (от 0,004 до 0,014 %). При этом, по локализации перфорации язвы, она в 70–75 % наблюдается в ДПК, а перфорация язвы желудка была зарегистрирована в 25–30 %. [25].

В медицинской литературе различают и описывают три вида перфорации. Открытая перфорация в брюшинную полость составляет до 87 % всех наблюдений. Прикрытая перфорация, когда перфоративное отверстие прикрыто большим сальником, долей печени, брыжеечными отделами тонкой кишки или поперечной ободочной кишкой наблюдается в 5–9 % от всех случаев перфораций, и атипичная

перфорация — в малый сальник в зону *pars nuda* или в забрюшинную клетчатку встречается в 3–5 % наблюдений. К развитию перфорации предрасполагают увеличивающийся в размерах дефект стенки желудка или ДПК, физическое перенапряжение, прием алкоголя, переиздавание [42].

Многие клиницисты сообщают об увеличении в последние годы количества пациентов с сочетанием нескольких видов осложнений ЯБЖ и ДПК [44–48].

Пенетрация — осложнение, в результате которого язвенный дефект разрушает все слои стенки желудка или ДПК и проникает в соседний орган, ткань которого становится дном язвы [42]. В результате прогрессирующей деструкции стенки желудка или ДПК образуются спайки, которые фиксируют дно язвы к прилежающему органу [49]. Пенетрирующие язвы в 90 % случаев локализуются в пилороантральном отделе на задней стенке желудка, по малой кривизне желудка или начальном отделе ДПК [50]. По данным П.М. Косенко и соавт. (2019), гастродуоденальная язва пенетрирует в головку поджелудочной железы в 80,5 %, в толщу печеночно-двенадцатиперстной связки — 9,3 %, в печень — 8,3 %, в корень брыжейки толстой кишки — 1,9 % наблюдений [46]. Данные о частоте встречаемости пенетрации при ЯБ с локализацией в ДПК различны. Так, по данным одних исследователей, пенетрация встречается у 14–26 % больных с осложненной ЯБ [50, 51], а по результатам других — у 35–50 % пациентов [46]. Данные о частоте пенетрации при ЯБ с локализацией в желудке в современных источниках литературы не представлены.

Осложнения и их сочетания в виде пенетрации в соседние органы, дуоденального стеноза, кровотечения, перфорации встречаются у 30–71 % больных с ЯБДПК [33,47]. Сочетание дуоденостеноза с пенетрацией язвы наблюдается с частотой от 16,5 % до 90–100 % случаев [36, 45]. Дуоденостеноз с локализацией в пилорическом канале и/или начальном отделе ДПК развивается с частотой 7–13 % при локализации язвенного дефекта в двенадцатиперстной кишке [45].

Частоту малигнизации (озлокачествления) ЯБЖ и ЯБДПК определить сложно, так как за малигнизацию язвы нередко ошибочно принимаются случаи своевременно не распознанного инфильтративно-язвенного рака желудка. Малигнизируются, как правило, каллезные, длительно не заживающие язвы желудка. Малигнизация язвы ДПК наблюдаются крайне редко [25]. Причинно-следственные связи желудочных язв и рака обсуждаются много лет с тех пор, как обнаружилось, что при язве желудка риск развития рака повышается в 2 раза [52]. Одновременное существование язвы и рака желудка наблюдается в 2–3 % случаев язвенной болезни. Термин «малигнизация язвы желудка» в зарубежной литературе употребляется редко, а патогенетические механизмы возможного озлокачествления остаются дискуссионными [53].

В последние годы, по данным ВОЗ, благодаря своевременной эндоскопической диагностике, современным схемам противоязвенной терапии, происходит снижение числа пациентов с осложненными формами ЯБЖ и ДПК [54].

Заболеваемость при «идиопатической» форме язвенной болезни

В настоящее время некоторые исследователи выделяют особую форму ЯБ, называемую «идиопатической» [29]. Развитие «идиопатической» ЯБ не ассоциировано с доказанным инфекционным процессом или другими известными этиологическими факторами [37].

Механизм развития язвенной болезни достаточно сложен [55–60]. Причина развития язвенного процесса у больных идиопатической ЯБ до конца не выяснена и возможно связана с нарушением процессов нейрогуморальной регуляции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что может вызывать дисбаланс протективных свойств слизистой оболочки желудка [29,61]. Вегетативная нервная система оказывает влияние на состояние всего организма [62]. Вегетативные нарушения при ЯБ встречаются у 75–82 % больных ЯБ [63]. Низкая активность блуждающего нерва является связующим

механизмом, с помощью которого психологические факторы влияют на функцию желудочно-кишечного тракта и вызывают дискомфорт в эпигастральной области. У больных до и после нервно-психического стресса отмечено снижение тонуса блуждающего нерва и повышение активности симпатической нервной системы. Изменение вагусной активности связано с фактором хронического стресса, что может затрагивать функцию вегетативной нервной системы и нарушать нейрогуморальную и нейро-мышечную активность желудка [61].

Одним из ведущих факторов развития идиопатической язвенной болезни является стресс. В последние годы происходит ренессанс в отношении психологического стресса как важного фактора образования язвы. Информация о том, что первичная заболеваемость больных ЯБ, а также рецидивы ЯБ и ее осложнения возрастают во время военных конфликтов, стихийных бедствий, экономической депрессии подтверждает участие фактора стресса в развитии данного заболевания. Так, после землетрясения в Японии в 2011 году количество идиопатических язв увеличилось более чем в 2 раза, а количество язвенных кровотечений увеличилось в 2,2 раза [60].

Для постановки диагноза «идиопатическая язва» необходимо исключение других причин, вызывающих образование гастродуоденальных язв. По данным литературы, идиопатическая язвенная болезнь имеет наиболее тяжелое течение с развитием жизнеугрожающих осложнений, а также трудно дифференцируется от других форм ЯБ [61].

Распространенность идиопатической ЯБ по данным различных авторов колеблется от 39 % до 73 %. Данные о заболеваемости идиопатической формой ЯБ, а также информация о методах дифференциальной диагностики в доступных источниках литературы отсутствуют [60].

Смертность

Болезни органов пищеварения, по данным мировой статистики, занимают седьмое место в структуре причин смерти (4,3 %) [58]. Согласно

данным Росстата смертность от болезней органов пищеварения в Российской Федерации в последнее десятилетие варьируется от 65,4 до 67,2 случаев на 100 000 населения [6, 15]. По результатам проведенного исследования Коссовой Т.В. смертность от болезней органов пищеварения в РФ на протяжении последних тридцати лет демонстрирует наиболее неблагоприятную динамику по сравнению с другими причинами смерти, что увеличивает вклад этой составляющей в торможение роста показателя ожидаемой продолжительности жизни населения. В настоящее время БОП занимают четвертое место в структуре причин смертности у мужчин и третье — у женщин, уступая только болезням органов кровообращения и новообразованиям [59].

Смертность от осложнений язвенной болезни и эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки составляет 7,7 % от всех смертей, вызванных БОП [46]. Факторами смертности, вызванной осложненным течением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, являются: поздняя госпитализация, пожилой и старческий возраст, сопутствующие заболевания, сочетанные осложнения, несвоевременное лечение и неправильная тактика лечения, а также послеоперационные осложнения [56, 46].

Заключение

Анализ эпидемиологии язвенной болезни и ее осложнений позволяет нам акцентировать внимание на вопросах, формирующих основу для выбора научных направлений мультидисциплинарной исследовательской деятельности, результатом которой может стать установление основополагающих звеньев патогенеза язвенной болезни и/или ее осложнений, лечебное воздействие на которые позволит значительно улучшить результаты лечения данной категории больных.

Такие вопросы указывают, что:

1. Недостаточно исследована роль половых гормонов в этиологии и патогенезе язвенной болезни и ее осложнений. На основе анализа эпидемиологических данных установлено, что заболеваемость

ЯБ мужчин трудоспособного возраста превышает заболеваемость женщин того же возраста в 2,7 раз. Высокая заболеваемость ЯБ у мужчин отмечается в возрасте до 20 лет и заметно снижается к 40 годам. При этом у женщин, наоборот, после 40 лет уровень заболеваемости увеличивается. Некоторыми авторами установлено, что эстрогены обладают антиульцерогенным действием. У женщин после 40 лет происходит изменение гормонального фона, которое проявляется снижением эстрогенов, что убедительно указывает на участие в патогенезе ЯБ гормонального звена репродуктивной системы. Также по эпидемиологическим данным отмечается разная заболеваемость язвенной болезнью и у детей. Мальчики и девочки дошкольного возраста болеют с одинаковой частотой, но уже к 12–14 годам уровень заболеваемости мальчиков выше уровня заболеваемости девочек в 3 раза, а к 18–20 годам — в 5 раз, что также подтверждает роль половых гормонов в развитии ЯБ и ее осложнений, так как в указанные периоды происходит половое созревание, которое сопровождается увеличением уровня половых гормонов.

2. В настоящее время выделяют «идиопатическую» форму язвенной болезни. Важным аспектом является то, что развитие «идиопатической» ЯБ не ассоциировано с доказанным инфекционным процессом или другими известными этиологическими факторами. По данным литературы идиопатическая язвенная болезнь имеет наиболее тяжелое течение с развитием жизнеугрожающих осложнений, а также трудно дифференцируется от других форм ЯБ. Для постановки диагноза «идиопатическая язва» необходимо исключение других причин, вызывающих образование гастродуоденальных язв. Причина развития язвенного процесса у больных идиопатической ЯБ до конца не выяснена и возможно связана с нарушением процессов нейрогуморальной регуляции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Распространенность идиопатической ЯБ по данным различных авторов колеблется от 39 % до 73 %, а данные о заболеваемости идиопатической формой ЯБ, а также информация о методах дифференциальной диагностики в доступных источниках литературы отсутствуют.

3. Одной из нерешенных проблем гастроэнтерологии остаются частые рецидивы с развитием жизнеугрожающих осложнений. Данные, полученные в результате проведенного статистического исследования, указывают на недостоверность эффективности антихеликобактерной терапии. У пациентов с ЯБЖ и ЯБДПК, которым проводилась антихеликобактерная терапия отмечена эпителизация язвы через месяц у 97,8 %, а частота рецидивов ЯБЖ составила 17 % и рецидивов ЯБДПК — 50 %. У пациентов, которым не проводилась антихеликобактерная терапия, эпителизация язвы наблюдалась у 94 % наблюдаемых пациентов на 30–40 день, а частота рецидивов у пациентов ЯБЖ составила 40 % и у пациентов с ЯБДПК — 31 %. Отсутствие статистических значимых различий результатов лечения вызывает оправданные сомнения в ведущей патогенетической роли *Helicobacter pylori*.

4. Отмечен рост заболеваемости у лиц пожилого и старческого возраста. У лиц данной возрастной категории различают три варианта развития ЯБЖ и ДПК. В первом случае развивается длительно протекающая язвенная болезнь («старая язва»), во втором — язвенная болезнь развивается на фоне возрастных морфофункциональных изменений («поздняя язва») и в третьем — язвенная болезнь, возникает на фоне приема лекарственных препаратов или наличия сопутствующих заболеваний. Исходя из этого должны отмечаться существенные различия при определении уровня заболеваемости в зависимости от варианта развития ЯБЖ и ДПК, однако данная информация крайне скудно представлена в научной медицинской литературе. В пожилом возрасте язвенный дефект в стенке желудка возникает в 1,7 раз чаще, а в старческом возрасте в 3 раза чаще, чем в двенадцатиперстной кишке. У лиц данной возрастной категории отмечается медленное рубцевание язвенного дефекта и более продолжительные рецидивы с осложненным течением.

5. Осложнениями ЯБ являются кровотечение, перфорация, пенетрация, перидуоденит, гастродуоденальный стеноз и малигнизация. Остаются открытыми вопросы причин более частого развития дуоденальных кровотечений (в 3 раза) по отношению

к желудочным. Также перфорация ДПК встречается в 70–75 % случаев, а перфорация язвы желудка — в 25–30 %. Неоднозначны и данные о частоте встречаемости пенетрации при ЯБ с локализацией в ДПК. Так, по данным одних исследователей, пенетрация встречается у 14–26 % больных с осложненной ЯБ, а по результатам других — у 35–50 % пациентов. Данные о частоте пенетрации при ЯБ с локализацией в желудке в современных источниках литературы не представлены.

В последние годы происходит увеличение количества пациентов с сочетанием нескольких видов осложнений ЯБЖ и ДПК, что создает сложности при выборе тактики хирургического лечения, так как больные с сочетанными осложнениями до сих пор не выделены в отдельную группу, соответственно, отсутствуют рекомендации по ведению таких больных, что приводит к развитию послеоперационных осложнений с развитием летального исхода. Одним из грозных осложнений ЯБ является малигнизация, однако частоту ее возникновения определить сложно, так как за малигнизацию язвы нередко ошибочно принимаются случаи своевременно не распознанного инфильтративно-язвенного рака желудка. Малигнизация язвы ДПК наблюдаются редко. Малигнизируются, как правило, каллезные, длительно не заживающие язвы желудка. Причинно-следственные связи желудочных язв и рака обсуждаются много лет. Установлено, что при язве желудка риск развития рака повышается в 2 раза. Термин «малигнизация язвы желудка» в зарубежной литературе употребляется редко, а патогенетические механизмы возможного озлокачивания остаются дискуссионными.

6. Причина рецидивирующего течения на фоне успешно проведенной терапии, сопровождающейся эпителизацией язвенного дефекта, на современном этапе медицинской науки остается неизвестной, а показатель летальности при осложненном течении остается высоким. Осложненное течение ЯБ требует экстренного хирургического вмешательства, которое сопряжено с возможным развитием послеоперационных осложнений, таких как: несостоятельность гастродуоденного анастомоза, несостоятельность

культы ДПК, некроз стенки желудка, спаечная тонкокишечная непроходимость, кровотечение. Данные осложнения могут приводить к развитию разлитого перитонита и кровотечению, что достаточно часто приводит к летальному исходу. Смертность от осложнений язвенной болезни и эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки составляет 7,7 % от всех смертей, вызванных БОП. Одной из главных проблем является невозможность исключения послеоперационных осложнений, несмотря на известные причины их возникновения.

7. Смертность от болезней органов пищеварения в РФ на протяжении последних тридцати лет демонстрирует наиболее неблагоприятную динамику по сравнению с другими причинами смерти. В настоящее время БОП занимают четвертое место в структуре причин смертности у мужчин и третье — у женщин, уступая только болезням органов кровообращения и новообразованиям.

Выводы

Таким образом, эффективное лечение и профилактика ЯБ остается одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии. ЯБЖ и ДПК является полиэтиологическим заболеванием, а различия этиологии и патогенеза ЯБ указывают на недостаточность оценки всех факторов патогенеза, что не позволяет предложить единую тактику патогенетически обоснованной терапии на современном этапе развития медицинской науки и ориентирует на необходимость дальнейшей исследовательской работы.

Библиографический список

1. Дмитриева Т.В., Дмитриев В.Н. Демографическая ситуация и анализ заболеваемости взрослого населения по классу болезней органов пищеварения в Российской Федерации в 1992, 2000–2006 годах // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2010. Т. 4. № 9. С. 32–35.
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Кислотозависимые заболевания. М.: Ремедиум. 2020. 88 с.
3. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: критический анализ современного состояния проблемы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 149. № 1. С. 80–89.

4. Лазебник Л.Б., Гусейнзаде М.Г., Ли И.А., Ефремов Л.И. Эпидемиология язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Терапевтический архив*. 2007. Т. 79. № 2. С. 12–15.
5. Пахомова А.Л. Антисекреторная терапия язвенной болезни // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации». 2012. Т. 2. № 5. С. 269–293.
6. Росстат Р.Ф. Здравоохранение в России. 2015: Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики. М: Росстат, 2015. 174 с.
7. НИИ Организации здравоохранения и медицинского менеджмента. Болезни органов пищеварения. Цифры и факты. Статистика и аналитика. 2020 г. [Интернет]. Режим доступа: <https://niioz.ru/news/bolezni-organov-pishchevareniya-tsifry-i-fakty/> [Дата обращения: 20.02.2023].
8. Корочанская Н.В. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в Краснодарском крае и качество оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим пациентам // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019. Т. 29. № 4. С. 30–37.
9. Федеральная служба государственной статистики, Росстат «Заболеваемость населения по основным классам болезней», 2022 г. [Интернет], Режим доступа: www.rosstat.gov.ru [Дата обращения: 20.02.2023].
10. Сагадатова Ю.Р. Язвенная болезнь у женщин // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021. Т. 8. № 192. С. 160–166.
11. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease // *The Lancet*. 2017. Т. 390. № 10094. С. 613–624. doi:10.1016/S0140-6736(16)32404-7
12. Dong W.G., Cheng C.S., Liu S.P., Yu J.P. Epidemiology of peptic ulcer disease in Wuhan area of China from 1997 to 2002 // *World J Gastroenterol*. 2004. № 10. P. 3377–3379. doi:10.3748/wjg.v10.i22.3377
13. Kurata J.H., Honda G D., Frankl H. The incidence of duodenal and gastric ulcers in a large health maintenance organization // *American journal of public health*. 1985. Т. 75. № 6. С. 625–629.
14. Rosenstock S.J., Jørgensen T. Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish County — a prospective cohort study // *Gut*. 1995. Т. 36. № 6. С. 819–824.
15. Archampong TN, Asmah RH, Richards CJ, et al. Gastro-duodenal disease in Africa: Literature review and clinical data from Accra, Ghana // *World J Gastroenterol*. 2019. № 25. P. 3344–3358. doi:10.3748/wjg.v25.i26.3344
16. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А., Поликарпов А.В. Заболеваемость всего населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Ч. I. М.; 2020. 252 с.
17. Tarasconi A, Coccolini F, Biffi W.L. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines // *World journal of emergency surgery*. 2020. Т. 15. С. 1–24.
18. Камышишникова Л.А., Власюк А.Ю., Власюк В.Ю. Особенности диагностики и эпидемиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у стационарных больных // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2014. № 1. С. 31–36.
19. Сагадатова Ю.Р. Язвенная болезнь у женщин // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021. № 8. С. 160–166.
20. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шентулин А.А. Язвенная болезнь // М.: Медицина. 1987. 288 с.
21. Жернакова Н.И., Медведев Д.С. Клинико-эпидемиологические особенности течения язвенной болезни в различных возрастных группах // *Актуальные проблемы медицины*. 2010. Т. 10. № 10. С. 81.
22. Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic ulcer disease // *Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2015. Т. 14. 2488 p.
23. Лантев А.А., Рябинкин О.А. Особенности эстроген-андрогенного баланса у пациентов с язвенной болезнью // *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения*. Екатеринбург: УГМА. 2002. С. 54–55.
24. Молостова А.С., Варзин С.А. Особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у женщин // *Здоровье—основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2012. Т. 7. № 2. С. 558–561.
25. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020. Т. 30. № 1. С. 49–70.
26. Римарчук Г.В., Щеплягина Л.А., Урсова Н.И. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // *Педиатрия*. 2002. Т. 6. С. 3–5.
27. Садыкова Д. К вопросу эпидемиологии язвенной болезни у детей // *Журнал вестник врача*. 2013. Т. 1. № 1. С. 141–143.
28. Лазарева Л.А., Гордеева Е.В. Анализ заболеваемости детей и подростков болезнями органов пищеварения // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017. № 1. С. 133–135.
29. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки», 2021 г. [Интернет]., Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776269/#review> [Дата обращения: 20.02.2023].
30. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. Клинические рекомендации «Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки у детей», 2016 г. [Интернет]., Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/yab%20dети%20СПР%2009.12%20.v2.pdf> [Дата обращения: 20.02.2023].
31. Хан М.А., Разумов А.Н., Корчажкина Н.Б., Погонченко И.В. Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии. 2022. ГЭОТАР-Медиа. 2022. 632 стр.
32. Горшенин Т.Л., Смирнов А.А., Смирнов А.А., Хасанов А.А., Адылов Ш.Ф. Клинико-морфологические особенности язв желудка и двенадцатиперстной кишки в пожилом и старческом возрасте // *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2012. № 66. С. 33–36.
33. Полозова Э.И., Скворцов В.В., Трохина И.Е., Нефедов Н.С. Особенности течения язвенной болезни желудка в разных возрастных группах // *Медицинский совет*. 2021. № 5. С. 38–44.

34. Исламова Е.А. Возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. № 4. С. 569–571.
35. Буторов И.В., Осоюну Ю.П., Буторов С.И. Иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения иммунофана при язве двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого возраста // Терапевтический архив. 2007. № 2. С. 18–22.
36. Никитин В.Н., Клипач С.Г. «Трудная» культура при осложненных гигантских пенетрирующих пилородуоденальных язвах // Новости хирургии. 2017. Т. 25. № 6. С. 574–582.
37. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черёмушкина А.С. Язвенная болезнь: современное состояние проблемы // Медицинский совет. 2022. Т. 16. № 6. С. 100–108.
38. Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Швыдко Д.С. Лечение язвенных кровотечений и профилактика их рецидивов: взгляд терапевта // Медицинский совет. 2013. № 10. С. 22–26.
39. Волевач Л.В. Результаты пятилетнего динамического наблюдения лиц с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в амбулаторных условиях // Медицинский вестник Башкортостана. 2017. Т. 12. № 5 (71). С. 35–39.
40. Нуртдинов М.А., Гололобов Г.Ю., Маргвелашвили И.Г. Морфометрическая характеристика стенки желудка при язвенной болезни // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. С. 195–195.
41. Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic Ulcer Disease. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. // Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. Elsevier health sciences 2020. С. 806–819.
42. Nagashima K., et al. Recent trends in the occurrence of bleeding gastric and duodenal ulcers under the Japanese evidence-based clinical practice guideline for peptic ulcer disease // JGH Open. 2018. Т. 2. № 6. С. 255–261.
43. Akhtar F., Shelton P., Dinh A. In: Domino F.J., Baldor R.A., Barry K.A. (eds.)// The 5-minute clinical consult. 27th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer 2019. P. 748–749.
44. Авакимян В.А. Тактика хирурга при сочетанных осложнениях язвенной болезни // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 5. С. 7–11.
45. Нишанов Ф.Н., Нишанов М.Ф., Хожиметов Д.Ш., Робидинов Б.С. Хирургическая тактика при сочетанных осложнениях язв двенадцатиперстной кишки // Вестник Национального медико-хирургического центра им. НИ Пирогова. 2018. Т. 13. № 3. С. 43–46.
46. Косенко П.М. Диагностика и лечение сочетанного рубцово-язвенного стеноза у больных с перфоративной язвой двенадцатиперстной кишки при органосохраняющих операциях // Дальневосточный медицинский журнал. 2019. № 1. С. 22–26.
47. Лебедев Н.В., Климов А.Е., Петухов П.А. Повторный эндоскопический гемостаз как альтернатива хирургическому лечению больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. 2016. № 6. С. 52–56.
48. Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А., Гололобов Г.Ю. О прогнозировании осложнений язвенной болезни на основе искусственных нейронных сетей // Анналы хирургии. 2016. Т. 21. № 4. С. 231–234.
49. Кодиров Ф.Д. Сочетание пенетрации и пилородуоденального стеноза при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Вестник Авиценны. 2020. Т. 22. № 2. С. 311–319.
50. Дибиров М.Д., Халидов О.Х., Гаджимурадов В.К. Выбор метода лечения пенетрирующих пилоробульбарных язв, осложненных кровотечением // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2017. № 1. С. 48–51.
51. Оноприев В.И., Восканян С.Э. Хирургия язвенной болезни на распутье // Кубанский научный медицинский вестник. 2006. № 7–8. С. 7–16.
52. La Vecchia C., Braga C., Negri E., Franceschi S. Risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer // Eur. J. Cancer Prev. 1997. Т. 6, № 1. С. 20–23.
53. Логунов К.В., Пахомов Е.А. Ранние формы рака и малигнизация язвенных поражений слизистой оболочки желудка (обзор литературы) // Вестник национального медико-хирургического центра им. НИ Пирогова. 2010. Т. 5. № 2. С. 29–32.
54. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Российское общество колоректальных хирургов. Клинические рекомендации «Язвенная болезнь желудка», 2019. 37 с.
55. Барановский А.Ю., Беляев А.М., Кондрашина Э.А. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. Т. 29. № 1. С. 36–46.
56. Lau J.Y., Sung J., Hill C., Henderson C., Howden C.W., Metz D.C. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality // Digestion. 2011. Т. 84. № 2. С. 102–113. doi:10.1159/000323958
57. Басиева М.А., Садыгова К.Х., Макиев Г.Г. Статистический анализ распространенности и структуры осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на основе архивных данных КБ СОГМА и РКБСМП РСО-Алании // Colloquium-journal. — Голопристанский мисьякрайонный центр занятости, 2019. № 15 (39). С. 35–36.
58. Артемов Ю.В. Тяжелые осложнения послеоперационного периода у больных язвенной болезнью // Крымский терапевтический журнал. 2007. Т. 2. № 2 (9). С. 86–88.
59. Коссова Т.В. Экономические детерминанты смертности от болезней органов пищеварения // Экономическая политика. 2023. Т. 18. № 1. С. 34–53
60. Чижиков Д.А., Копытова Т.В., Борисов В.И. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: фокус на идиопатические язвы и вегетативную регуляцию // Журнал МедиАль. 2015. № 3 (17). С. 125–138.
61. Рашина О.В., Чурносков М.И. Многофакторный этиопатогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 8 (192). С. 154–159.
62. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение // МИА. 2003. С. 14–43.
63. Зурнаджъянц В.А., В.В. Антонян, А.А. Панов, С.В. Антонян Дисфункция вегетативной нервной системы и ее роль в патогенезе язвенной болезни желудка // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2010. № 2. С. 55–61.

References

- Dmitrieva TV, Dmitriev VN Demographic situation and analysis of morbidity among the adult population according to the class of diseases of the digestive system in the Russian Federation in 1992, 2000–2006. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*. 2010;4(9):32–35. (In Russian).
- Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT Acid-dependent diseases. *M.: Remedium*; 2020: 88 (In Russian).
- Zimmerman Ya S. Peptic ulcer a critical analysis of modern state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;49(1):80–89. (In Russian).
- Lazebnik LB. Epidemiology of gastric and duodenal ulcers. *Terapevticheskij arhiv*. 2007;79(2):12–15. (In Russian).
- Pakhomova AL. Antisecretory therapy of peptic ulcer. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij. Obshhestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju «Nauka i innovacii»*. 2012;2(5):269–293. (In Russian).
- Rosstat RF. Healthcare in Russia 2015: Statisticheskij sbornik Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki. *M.: Rosstat*. 2015. (In Russ.)
- Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management. Diseases of the digestive system. *Figures and facts. Statistics and analytics*. 2020 [Internet] (In Russian). Access mode: <https://niioz.ru/news/bolezni-organov-pishchevareniya-tsfy-i-fakty/> [Accessed: 02.20.2023].
- Korochanskaya NV. Morbidity and mortality rates from digestive diseases in the Krasnodar region and the quality of medical care for gastroenterological patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29(4):30–37. (In Russian). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-30-37>.
- Federal State Statistics Service, Rosstat “Population morbidity by main classes of diseases”. 2022. [Internet]. (In Russian). Access mode: www.rosstat.gov.ru [Accessed: 02/20/2023].
- Sagadatova Yu R. Peptic ulcer in women. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2021;192(8):160–166. (In Russian).
- Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613–624. doi:10.1016/S0140-6736(16)32404-7
- Dong WG, Cheng CS, Liu SP, Yu JP. Epidemiology of peptic ulcer disease in Wuhan area of China from 1997 to 2002. *World J Gastroenterol*. 2004;10(22):3377–3379. doi: 10.3748/wjg.v10.i22.3377
- Kurata JH, Honda GD, Frankl H. The incidence of duodenal and gastric ulcers in a large health maintenance organization. *Am J Public Health*. 1985;75(6):625–9. doi: 10.2105/ajph.75.6.625
- Rosenstock SJ, Jørgensen T. Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish County — a prospective cohort study. *Gut*. 1995;36(6):819–24. doi: 10.1136/gut.36.6.819
- Archampong TN, Asmah RH, Richards CJ, et al. Gastro-duodenal disease in Africa: Literature review and clinical data from Accra, Ghana. *World J Gastroenterol*. 2019;25(26):3344–3358. doi:10.3748/wjg.v25.i26.3344
- Aleksandrova GA. Morbidity rate of the entire population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life. *Statistical materials. Ch.I.M.* 2020. 252 p. (In Russian).
- Tarasconi A, Coccolini F, Biffi WL, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg*. 2020;15:3. doi:10.1186/s13017-019-0283-9
- Kamyshnikova LA, Vlasyuk AYu, Vlasyuk VYu. Features of diagnosis and epidemiology of gastric and duodenal ulcers in inpatients. *Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij*. 2014;1:31–36. (In Russian).
- Sagadatova YuR, Khasanov AG, Sufiyarov IF, Fayazov RR, Badretdinov AF. Pulcer disease in women. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(8):160–166. (In Russian).
- Vasilenko VKh, Grebenev AL, Sheptulin AA. Peptic ulcer. *M.: Medicine*. 1987. 288 p. (In Russian).
- Zhernakova NI, Medvedev DS. Clinical and epidemiological features of the course of peptic ulcer disease in different age groups. *Current problems of medicine*. 2010; 10(81). (In Russian).
- Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic ulcer disease. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease review and assessment. *Elsevier Health Sciences*; 2010. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2015. Chap. 14. 2488 p.
- Laptev AA, Ryabinkin OA. Features of the estrogen-androgen balance in patients with peptic ulcer. *Current issues of modern medical science and healthcare. Ekaterinburg: UGMA*. 2002:54–55. (In Russian).
- Molostova AS, Varzin SA. Features of the course of duodenal ulcer in women. *Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them*. 2012;7(2):558–561. (In Russian).
- Ivashkin VT. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70. (In Russian).
- Rimarchuk GV, Shcheplyagina LA, Ursova NI. Current issues in pediatric gastroenterology. *Pediatrics*. 2002;6:3–5. (In Russian).
- Sadykova D. On the issue of epidemiology of peptic ulcer disease in children. *Zhurnal vestnik vracha*. 2013;1:141–143. (In Russian).
- Lazareva LA, Gordeeva EV. Analysis of the incidence of digestive diseases in children and adolescents. *International Scientific Research Journal*. 2017;1(55):133–135. (In Russian).
- Ministry of Health of the Russian Federation. *Clinical guidelines “Peptic ulcer of the stomach and/or duodenum”*, 2021 [Internet]. Access mode: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776269/#review> [Accessed: 20.02.2023]. (In Russian).
- Ministry of Health of the Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. *Clinical guidelines “Peptic ulcer of the stomach and/or duodenum in children”*, 2016 [Internet]. Access mode: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/ЯБ%20дети%20СПР%2009.12%20v2.pdf> [Accessed: 20.02.2023]. (In Russian).
- Khan MA, Razumov AN, Korchazhkina NB, Pogonchenkova IV. Physical and rehabilitation medicine in pediatrics. 2022. GEOTAR-Media. 2022. 632 p. (In Russian).
- Gorshenin TL, Smirnov AA, Smirnov AA, Khasanov AA, Adylov Sh F. Clinical and morphological features of gastric and duodenal ulcers in the elderly and senile age. *Bulletin of the Novgorod State University named after Yaroslav the Wise*. 2012;(66):33–36. (In Russian).

33. Polozova EI, Skvortsov VV, Trokhina IE, Nefedov NS. Features of the course of gastric ulcer in different age groups. *Medical Council*. 2021;(5):38–44. (In Russian).
34. Islamova EA. Age-related features of peptic ulcer of the stomach and duodenum. *Saratov Medical Scientific Journal*. 2009;5(4): 569–571. (In Russian).
35. Butorov IV, Osoyanu YuP, Butorov SI. Immunological and pathogenetic aspects of the clinical use of imunofan for duodenal ulcers in elderly people. *Therapeutic archive*. 2007;(2):18–22. (In Russian).
36. Nikitin VN, Klipach SG. “Difficult” stump with complicated giant penetrating pyloroduodenal ulcers. *News of surgery*. 2017;25(6):574–582. (In Russian).
37. Maev IV. Peptic ulcer: current state of the problem. *Medical Council*. 2022;16(6):100–108. (In Russian).
38. Maev IV, Goncharenko AYU, Dicheva DT, Andreev DN, Shvydko DS. Treatment of ulcerative bleeding and prevention of relapse: a therapist’s view. *Medical Council*. 2013;10:22–26. (In Russian).
39. Volevach LV. Results of a five-year dynamic observation of persons with gastric and duodenal ulcers on an outpatient basis. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2017;12;5(71):35–39. (In Russian).
40. Nurtdinov MA, Gololobov GYu, Margvelashvili IG. Morphometric characteristics of the stomach wall in peptic ulcer disease. *Modern problems of science and education*. 2017;(5):195. (In Russian).
41. Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic Ulcer Disease. In: Feldman M., Friedman LS, Brandt L.J. (eds.). *Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders. Elsevier; 2020: 806–819.
42. Nagashima K. Recent trends in the occurrence of bleeding gastric and duodenal ulcers under the Japanese evidence-based clinical practice guideline for peptic ulcer disease. *JGH Open*. 2018; 2(6): 255–261.
43. Akhtar F, Shelton P, Dinh A. Peptic ulcer disease. In: Domino FJ., Baldor RA, Barry KA. (eds.). *The 5-minute clinical consult*. 27th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2019:748–749.
44. Avakimyan VA. Surgeon’s tactics for combined complications of peptic ulcer. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(5):7–11. (In Russian).
45. Nishanov FN, Nishanov MF, Khozhimetov DSh, Robiddinov BS. Surgical tactics for combined complications of duodenal ulcers. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after NI Pirogov*. 2018;13(3):43–46. (In Russian).
46. Kosenko PM. Diagnosis and treatment of combined cicatricial-ulcerative stenosis in patients with perforated duodenal ulcer during organ-preserving operations. *Far Eastern Medical Journal*. 2019;(1):22–26. (In Russian).
47. Lebedev NV, Klimov AE, Petukhov PA. Repeated endoscopic hemostasis as an alternative to surgical treatment of patients with ulcerative gastroduodenal bleeding. *Surgery. Journal named after NI Pirogov*. 2016;(6): 52–56. (In Russian).
48. Khasanov AG, Nurtdinov MA, Gololobov GYu. Prediction of complications of peptic ulcer disease based on artificial neural networks. *Annals of Surgery*. 2016;21(4): 231–234. (In Russian).
49. Kodirov FD, Saydaliev ShSh, Kadyrov DM, Tabarov ZV. Sochetanie penetratsii i piloroduodenal’nogo stenoza pri yazvennoy bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki [Combination of penetration and pyloric and duodenal stenosis in duodenal ulcer]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2020;22(2):311–9. (In Russian).
50. Dibirov MD, Khalidov OKh, Gadzhimuradov VK. Choice of treatment method for penetrating pylorobulbar ulcers complicated by bleeding. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2017;(1):48–51. (In Russian).
51. Onopriev VI, Voskanyan SE. Surgery of peptic ulcer disease at a crossroads. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2006;(7–8):7–16. (In Russian).
52. La Vecchia C, Braga C, Negri E, Franceschi S. Risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer. *Eur. J. Cancer Prev.* 1997;6(1):20–23.
53. Logunov KV, Pakhomov EA. Early forms of cancer and malignancy of ulcerative lesions of the gastric mucosa (literature review). *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after NI Pirogov*. 2010; 5(2):29–32. (In Russian).
54. Russian Gastroenterological Association. *Russian Society of Colorectal Surgeons. Clinical guidelines “Gastric ulcer”*. 2019. 37 p. (In Russian).
55. Baranovsky AYU, Belyaev AM, Kondrashina EA. Morbidity and Mortality Rates from Digestive Diseases in the RF Northwestern Federal District (NWFD) and Measures to Reduce Them. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):36–46. (In Russian).
56. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011;84(2):102–113. doi:10.1159/000323958
57. Basieva MA, Sadygova KKh, Makiev GG. Statistical analysis of the prevalence and structure of complications of gastric and duodenal ulcers based on archival data from the SOGMA KB and the Republican Regional Hospital for Emergency Medicine of North Ossetia-Alania. *Colloquium-journal. Goloprystansky Municipal Employment Center*. 2019;15 (39):35–36. (In Russian).
58. Artemov Yu V. Severe complications of the postoperative period in patients with peptic ulcer. *Crimean Therapeutic Journal*. 2007;2(9):86–88. (In Russian).
59. Kossova TV. Economic determinants of mortality from diseases of the digestive system. *Economic policy*. 2023;18(1):34–53 (In Russian).
60. Chizhikov DA, Kopytova TV, Borisov VI. Peptic ulcer of the stomach and duodenum: focus on idiopathic ulcers and autonomic regulation. *Journal of Media Al*. 2015;3(17):125–138. (In Russian).
61. Rashina OV, Churnosov MI. Multifactorial etiopathogenesis of gastric and duodenal ulcers. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2021;8(192):154–159. (In Russian).
62. Vein AM. Autonomic disorders: Clinic, diagnosis, treatment. *MIA*. 2003:14–43. (In Russian).
63. Zurnadzhyants VA, Antonjan VV, Sirs AA, Antonjan SV. Dysfunction of the autonomic nervous system and its role in the pathogenesis of gastric ulcer. *Bulletin of surgical gastroenterology*. 2010;(2):55–61. (In Russian).

Ответственная за переписку: Красноперова Марина Сергеевна — старший преподаватель кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии имени академика Ю.М. Лопухина, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: Kram2412@yandex.ru

Переходов С.Н. SPIN8770–6877; ORCID 0000–0001–7166–0290

Милюков В.Е. SPIN7302–9029; ORCID 0000–0002–8552–6727

Бартош Н.О. ORCID 0009–0004–9284–0732

Красноперова М.С. SPIN4600–1460; ORCID 0009–0006–6908–6182

Corresponding author: Krasnoperova Marina Sergeevna — senior teacher of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery named after Academician U.M., Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia. E-mail: Kram2412@yandex.ru.

Perekhodov S.N. ORCID 0000–0001–7166–0290

Milyukov V.E. ORCID 0000–0002–8552–6727

Bartosh N.O. ORCID 0009–0004–9284–0732

Krasnoperova M. ORCID 0009–0006–6908–6182









ЦИТОЛОГИЯ CYTOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-246-255
EDN: ZUTIHV


REVIEW
ОБЗОР

Traumatic brain injury: basic cellular mechanisms and new approaches to therapy

Anastasiia K. Sudina^{1,2}  , Lidiia R. Grinchevskaia^{1,2} , Dmitry V. Goldstein^{1,2} ,
Timur H. Fatkhudinov^{1,2} , Diana I. Salikhova^{1,2} 

¹ Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, RUDN University, Moscow, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

 sudyina-ak@rudn.ru

Abstract. Relevance. Traumatic brain injury (TBI) is a serious medical problem and one of the leading causes of disability and mortality among military personnel and civilians. It is known that about 1.5 million people in the world die from TBI every year, while about 2.5–3 million lose work capacity. In Russia, one million people are diagnosed with TBI every year, among which one in five gets group I or II disability. Despite significant efforts in research, effective TBI treatment methods are still limited, as TBI leads to a wide range of pathological changes in brain tissues. Primary brain damage is an acute and irreversible mechanical damage to the parenchyma of the nervous tissue. Among subsequent secondary processes are excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, axon degeneration, and neuroinflammation. These processes are often long and can take from several days to several years. Recent advances in cell therapy are opening up new perspectives for the treatment of this condition. The current review examines the main cellular mechanisms of TBI acute and chronic phases, as well as the treatment prospects for the use of stem cells for. Analysis of recent studies on the use of cell therapy in TBI is presented. Various types of stem cells such as neural stem cells, mesenchymal stromal cells and others are considered in the context of their potential to repair damaged brain tissues. Special attention is paid to the cells action mechanisms in the regeneration process, including their effect on inflammation, neurogenesis, and synaptic plasticity. The issue of using paracrine factors secreted by stem cells as a potential drug for traumatic brain injuries treatment is addressed. **Conclusion.** Cell therapy, as well as the use of products secreted by cells, is one of the new and promising ways of treating TBI.

Key words: traumatic brain injury, cell therapy, secretome, extracellular vesicles, neural stem cells, induced pluripotent stem cells, mesenchymal stromal cells

© Sudina A.K., Grinchevskaia L.R., Goldstein D.V., Fatkhudinov T.H., Salikhova D.I., 2024



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

Funding. The work was carried out with financial support from the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (project No. KBK 075 0110 47 1 S7 24600 621) on the topic “Development of new drugs for the treatment of neurological diseases”.

Author contributions. Sudina A.K. — preparation of the article text; Grinchevskaya L.R. — preparation of the article text; Goldstein D.V. — participation in the discussion of the article materials; Fatkhudinov T.H. — analysis and addition of the text of the article; Salikhova D.I. — formulation of the main concept of the article, scientific editing of the text. All authors have made significant contributions to the 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 — not applicable.

Received 07.02.2024. Accepted 07.03.2024.

For citation: Sudina AK, Grinchevskaya LR, Goldstein DV, Fatkhudinov TH, Salikhova DI. Traumatic brain injury: basic cellular mechanisms and new approaches to therapy. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):246–255. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–246–255

Introduction

Traumatic brain injury (TBI) pathogenesis is a complex process resulting from primary and secondary injuries leading to temporary or permanent neurological deficits. The blow results in primary damage (acute phase), expressed by a mechanical violation of endothelial cells, neurons and glia integrity. Secondary damage develops in a time interval from several minutes to several days after the primary damage due to the activation of various cascades leading to further brain damage. Damaged cells produce a large number of factors: ions, proteins, signaling molecules that initiate inflammation, apoptosis and oxidative stress processes in the surrounding tissues. The acute phase lasts about 24 hours. After that, the activation of the pro-inflammatory phenotype of microglia (M1) and reactive astrocytes, as well as blood-brain barrier (BBB) damage and the involvement of peripheral immune cells trigger chronic neuroinflammation mechanisms. The chronic phase is long-term [1–4].

Cell therapy is a promising approach in TBI treatment. This method is aimed at restoring damaged brain tissues and improving functions, and has a positive effect on various cellular processes. The use of stem cells, including neural stem cells and mesenchymal stromal cells, is one of the challenging areas, since they have the ability to differentiate into various cell types, which can help replace damaged neurons and maintain cellular

homeostasis. At the same time, cell therapy can stimulate regeneration mechanisms, including neurogenesis (formation of new neurons), angiogenesis (formation of new vessels) and synaptogenesis (formation of new synapses). These processes contribute to the restoration of the brain damaged areas functions. Also, stem cells secrete anti-inflammatory factors, which can have an anti-inflammatory effect, reducing the activation of microglia and astrocytes, as well as reducing the levels of cytokines and other inflammatory mediators.

Cellular response to TBI

A large number of cells are activated in TBI in response to brain damage. Astrocytes, oligodendrocytes, NG2+ precursors of oligodendrocytes, neural stem cells (NSCs) and ependymal cells of the ventricular membrane of the brain are the first to react to the destruction of nervous tissue. In addition, the response also occurs in non-neural CNS cells, namely — in microglial cells, perivascular phagocytes, pericytes and endothelial cells. Blood cells such as leukocytes, platelets, fibroblasts and mesenchymal precursors are attracted to the site of inflammation [2].

Mechanical action on brain cells leads to stretched neuronal membranes, their depolarization and influx of calcium ions (Ca²⁺). In addition, diffuse axon

damage (traumatic axon shift), leads to bending and disintegration of microtubules (MTB). As a result, the occurring structural damage causes disruption of axonal transport, swelling of axons and, subsequently, their degradation [3, 4]. In mild TBI, small cell damage contributes to a slight increase in extracellular concentrations of glutamate and/or ATP. This, in turn, helps to attract microglia without developing an inflammatory reaction. In addition, extracellular ATP can interact with astrocytes, leading to an increase in intracellular Ca^{2+} and the release of astrocytic ATP through connexins, which increases the possibility of an inflammatory reaction.

Significant disturbances and cell death stimulate the release of cytosolic and nuclear contents: DNA, RNA, potassium (K^+), heat shock proteins, and calcium-binding proteins of the S100 family [2]. Subsequent development of inflammation is associated with the release of a large number of neurotransmitters, cytokines and chemokines, which stimulate the activation of glial cells (so-called reactive gliosis), microglia and attract immune cells (Fig.1) [5].

Activation of microglia

Microglia is an important component of the brain immune defense. Normally, M1 (pro-inflammatory) and M2 (anti-inflammatory) phenotypes of microglia work in tandem, supporting both the processes of destruction (removal of damaged cells) and restoration of nervous tissue. In response to various cytokines, especially in response to interleukin- 1β (IL- 1β) and interleukin-18 (IL-18), secreted both by damaged cells and by the microglia itself, changes occur in the morphology and functional activity of the microglia, as a result of which the latter acquires the M1 phenotype. As a result, the NF- κ B signaling pathway and the pathways of mitogen-activated protein kinases (MAPK) are activated in microglial cells. This leads to M1-microglia starting to secrete a large number of such proinflammatory cytokines as IL- 1β , interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), IL-18, interferon- γ (IFN γ) and tumor necrosis factor- α (TNF α , or TNF- α). In addition, M1-microglia has high phagocytic activity: it can mediate the metabolism of extracellular phosphatidylinositol as a source of arachidonic acid for

the synthesis of leukotriene [4, 6, 7]. At the same time, M1 microglia can enhance oxidative stress by increasing the expression of NADPH oxidase and inducible NO synthase (iNOS) [8, 9].

It is important to note that during TBI, M2 phenotype of microglia which has three subtypes: M2a, M2b and M2c, is also activated. Activation of M2-microglia most often occurs later than activation of M1-microglia, and can be induced by interleukin-4 (IL-4). It is very important that in response to TBI, the activation of M1 macrophages quickly transitions into a recovery reaction due to the activation of M2 phenotype [10]. To date, it is known that microglia of M2a subtype inhibits inflammation processes, and also stimulates cell proliferation and migration to the site of injury, where it is able to increase the expression of the antagonist of the IL-1 receptor, arginase-1 and the trigger receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2). M2b microglia, in turn, has both pro-inflammatory and anti-inflammatory functions. The expression of IL-1, TNF α , IL-6 and Toll-like receptors (TLRs) is associated with its pro-inflammatory activity, and the expression of arginase-1 is associated with anti-inflammatory activity. At the same time, M2c subtype exhibits anti-inflammatory activity due to the high level of expression of transforming growth factor- β (TGF β), CD206, CD163 and sphingosine kinase-1 [8]. In addition, it has been shown that M2 microglia is able to secrete insulin-like growth factor-1 (IGF-1), which has a positive trophic effect. M2 microglia is also capable of producing nerve growth factor (NGF), brain neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3), which stimulate neurons growth and survival [10].

Reactive gliosis

Under normal physiological conditions, glial cells support the functions of neurons, influence neuroglial interactions, and participate in maintaining neurotransmitters synaptic connections and balance. In pathological conditions, the situation is different, in particular, in TBI, the presence of numerous cytokines initiates reactive gliosis. The interaction of astrocyte receptors with IL- 1β , TNF- α , and TGF- 1β causes morphological and functional changes in cells: astrocytes

become hypertrophied, demonstrating noticeable changes in the level of certain proteins (for example, glial fibrillar acid protein (GFAP), intermediate filaments, vimentin and nestin). The influence of reactive glial cells on the surrounding cells that support normal functioning of neurons can lead to synapse defects, impaired secretion of neurotransmitters and neuronal death. It is generally believed that reactive astrocytes are localized at the site of injury, however, there is evidence describing their ability to migrate to healthy tissues [10, 11]. It is important to note that reactive astrocytes are capable of forming a glial scar (astrocytic scar), which borders the site of injury. On the one hand, scar formation is needed for partial separation of damaged tissue from healthy tissue in order to prevent widespread inflammation; on the other hand, neurogenesis and neurodevelopment processes are often suppressed in the scar area, because the scar forms a structural barrier that constantly secretes axon growth inhibitors [2, 10, 12, 13].

The regulation of reactive gliosis occurs not only due to proinflammatory agents and various molecules produced by damaged cells, but also due to the influence of substances capable of penetrating through the damaged BBB; substances secreted by leukocytes, as well as due to paracrine and autocrine factors. Reactive glial cells specifically alter the expression of different genes, both depending on the activating molecular cascades, and on the type of injury and severity of damage [2].

Involvement of peripheral immune cells

Focal brain injuries exhibit a characteristic inflammatory response with infiltration by peripheral immune cells after injury. It is believed that these cells are important because they are able to secrete many inflammatory mediators associated with increased tissue damage. In addition, a large amount of data obtained in the study of ischemic injuries indicates that inhibition of leukocyte recruitment contributes to a decreased affected area and the development of a favorable outcome [14].

Activation of endogenous neural stem cells

As is known, there are two main localization zones of neural stem cells in the human and rodent brains: the subventricular zone surrounding the lateral ventricles and the subgranular zone of the dentate gyrus of the

hippocampus. The latter is especially important for the formation of new neurons and new synapses in already existing neural circuits. In addition, modeling TBI in rodents showed activation of NSCs of the hippocampus subgranular zone. At the same time, an increase in the level of NSCs proliferation, formation of new neurons and their migration to the site of injury is observed. Literature data analysis shows that in TBI the largest number of neurons is formed in the hippocampus, which is especially important for cognitive functions restoration. However, the problem of effective restoration of nervous tissue in TBI is that the survival rate of newly formed neurons is quite low, especially in conditions of progressive neuroinflammation and apoptosis of surrounding cells. Thus, in order to start the process of endogenous brain repair, it is necessary to use a strategy aimed at stimulating the proliferation of NSCs, increasing the survival of neurons and their migration to damaged areas of the brain (Fig. 1) [15].

New approaches to TBI therapy

Currently, the use of stem cells in regenerative medicine is a promising and challenging area. For more than 30 years, the topic of cell transplantation has been actively studied in order to further apply such technology in TBI treatment. To date, two main hypotheses of the effectiveness of such treatment are described. According to the first one, the transplanted cells have the ability to differentiate into functionally active neurons and glial cells in the lesion, thereby contributing to the restoration of damaged tissue integrity and functionality. According to the second, cells produce various factors, which, in turn, contribute to the inhibition of tissue degeneration, stimulate the restoration of the microenvironment of the damaged central nervous system and regeneration [16]. Literature describes the use of NSC, iPSC and MSC for TBI treatment. Preclinical studies also confirmed the effectiveness of the use of any of the above-mentioned cell types [17].

Loss of functionally active nerve tissue is the most common injury in TBI. Given the limited population of endogenous NSCs, transplantation of exogenous stem cells into damaged areas of the brain is a truly promising method of TBI therapy [15]. It is known

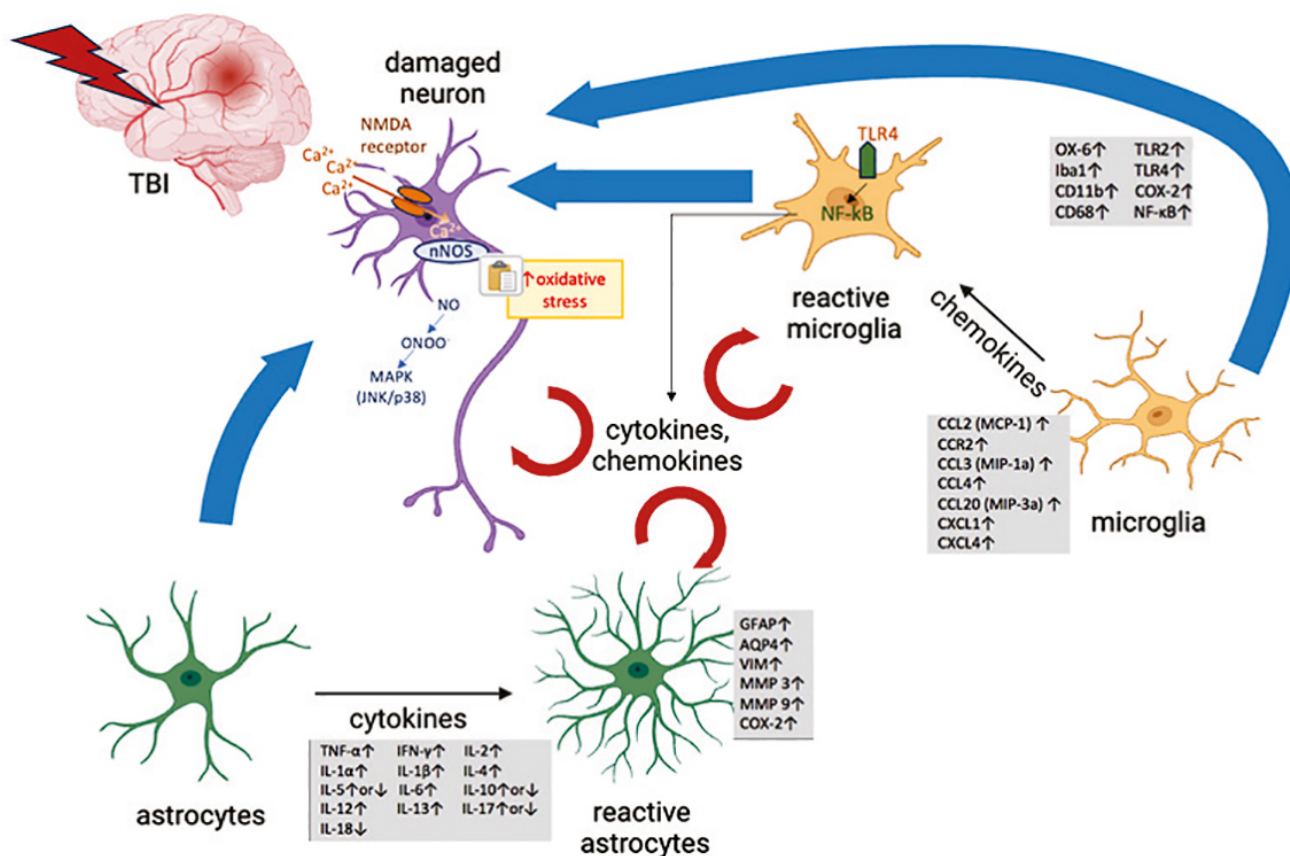


Fig. 1. Cellular response to damage caused by TBI. The red arrows show autocrine and paracrine effects, the blue arrows show the effects of astrocytes and microglia on neurons, according to Chiu et al., 2016, modified [10]

that the implantation of NSCs in the central nervous system stimulates the processes of neurogenesis and regeneration of damaged tissue. Transplanted NSCs are able to self-renew and differentiate into neurons, astrocytes and oligodendrocytes. At the same time, obtained neurons take an active part in the restoration of nervous tissue, while astrocytes and oligodendrocytes are involved in the processes of remyelination, maintaining trophic function and stimulating the restoration of the surrounding neural cells. Improvement of cognitive functions during NSC transplantation is associated with increased synaptogenesis. Implanted NSCs are also able to enhance angiogenesis by increasing the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), reduce astrogliosis and proinflammatory cytokines secretion [18].

Today, embryonic stem cells are considered a promising source for the treatment of various

diseases, due to the cells' high plasticity, their ability to differentiate into all three germ sheets (endoderm, mesoderm and ectoderm) and to unlimited self-renewal [19]. One study demonstrated a decrease in the volume of the damaged area, astrogliosis decrease and motor functions improvement during transplantation of embryonic NSCs to rats in a TBI model [20]. In addition, it is interesting to note that human NSCs (hNSC) transplanted to immunodeficient rats are able to survive for six months after administration, differentiating into mature neurons, astrocytes and oligodendrocytes. It is assumed that hNSC transplantation can become an effective therapy for the restoration of cognitive functions after brain injury [21].

As is known, the use of embryonic materials in cell therapy is undesirable for ethical reasons; therefore, special attention of scientists in recent years has been

focused on the study of iPSCs. To obtain iPSCs from somatic cells, the technique described by Yamanaka's group in 2006 is most often used [17, 22]. It is important that iPSCs have a high proliferative potential and are able to give rise to all three germ leaves. It is equally important that iPSCs are ideal candidates for autologous cell therapy, because they can be obtained individually, directly from patients. All this makes it possible to avoid both problems related to immune rejection of the transplant and ethical problems [15]. Literature describes studies where iPSC cell therapy helps to improve motor activity and restore cognitive function in TBI [23, 24]. Nevertheless, the use of iPSCs in cell therapy has its limitations, which are associated with high tumorigenicity, difficulty of obtaining iPSCs and high cost of therapy [16, 17].

As recent studies have shown, MSCs also have potential in the treatment of TBI, due to their anti-inflammatory and anti-apoptotic properties. MSCs are multipotent stem cells with the ability to self-renew and multi-differentiate. Since they are present in many tissues of our body, they can be isolated from various sources: bone marrow, skeletal muscles, adipose tissue, and peripheral blood. In different microenvironments, MSCs differentiate into mesodermal cells and tissues. It is known that MSCs have a number of advantages, the main of which are their easy production, low immunogenicity, high regenerative potential even after freezing, as well as their ability to migrate to the lesion site. These characteristics make MSCs a promising tool for TBI therapy [25]. Studies have shown that when MSCs are transplanted directly into the injury area or using intravenous or intraarterial injections during the acute, subacute or chronic phases of TBI, there is a significant decrease in neurological deficits of motor and cognitive functions [15, 26]. In addition, clinical trials on the use of MSCs as TBI therapy demonstrated that MSCs contribute to the regeneration of brain tissue [27] and improve motor functions [28].

The introduction of stem cells directly into the lesion is an extremely difficult process, which is associated with the complexity of the delivery procedure itself and the risks of systemic side effects. At the same time, the disadvantages

of intravenous and intraarterial administration are high risks of a generalized immune response [29].

To date, there is increasing evidence indicating the importance of paracrine signaling by transplanted cells as a mechanism supporting the repair of damaged tissues. That is why the focus of research has shifted to the use of products secreted by stem cells: neurotrophic factors, complexes of biologically active molecules obtained from conditioned media, or extracellular vesicles. This approach avoids both ethical problems of cell transplantation and the problems associated with immune rejection of the injected material [19, 30, 31].

It is interesting to consider the use of the secretome and extracellular vesicles (EV) of stem cells in TBI therapy. There is evidence from literature sources that, for example, in the pig TBI model, the use of extracellular vesicles produced by human MSCs (MSC-EV) helps to reduce edema and partially restore the integrity of the blood-brain barrier [32]. While in the rat model of TBI, the use of MSC-EV improves cognitive and sensorimotor functions, reduces neuroinflammation and death of hippocampal neurons. At the same time, there is a significant increase in the population of endothelial cells in the damaged area, as well as an increase in the number of new immature neurons in the dentate gyrus of the hippocampus, which emphasizes the involvement of EV in the induction of angiogenesis and neurogenesis [33, 34]. In addition, it is known that nanoscale membrane vesicles of MSCs, called exosomes, are capable of having anti-apoptotic, immunomodulatory and neuroprotective effects. The latter, in particular, is due to the induction of the transformation of the proinflammatory phenotype of microglia into an anti-inflammatory one, which is largely due to a decrease in the level of IL-1 β [35]. It is important to note that MSC secretome also has a therapeutic effect, which was demonstrated in a rat model of TBI. It has been shown that MSC secretome has an anti-inflammatory effect, due to switching of M1 microglia phenotype to M2, which, in turn, is associated with interleukin-10 (IL-10), being part of the secretome [36].

Literature describes positive paracrine effect not only of MSCs, but also of other types of stem cells. For example, it is known that intravenous administration of extracellular vesicles of NSC (NSC-EV) to rats with

TBI has a neuroprotective effect, promotes restoration of motor function in animals and migration of endogenous NSCs to the lesion [37]. At the same time, the effect of the use of NSC-EV is sex-dependent: males have a much more pronounced therapeutic effect than females [38]. In addition, it is known that NSC exosomes are able to penetrate the blood-brain barrier, inhibit apoptosis, suppress inflammation and regulate autophagy [39]. It has been shown that the target of miR-1246 microRNA included in NSC exosomes is the p53 protein, which, in turn, takes an active part in the regulation of apoptosis and the cell cycle [39, 40]. MiR-21a, another microRNA of NSC exosomes, initiates cell differentiation and promotes regeneration of nervous tissue [41]. In addition to the above, it has been demonstrated that the use of NSC exosomes leads to a decreased affected area of the brain in the rat model of TBI and activates the process of angiogenesis, which is especially noticeable in males [37].

Conclusion

TBI is an important medical problem with serious consequences for health and quality of life. TBI triggers complex cellular mechanisms, including activation of various cell types. Traumatic exposure provokes microglia and astrocytes activation, which leads to the secretion of cytokines, interleukins and other inflammatory mediators. TBI activates a systemic inflammatory response, which is accompanied by the migration of leukocytes, such as neutrophils and monocytes, to the injury area. At the same time, damaging effects can initiate the proliferation of neural stem cells in certain areas of the brain, which can contribute to the formation of new neurons and maintain brain plasticity.

Despite significant advances in the diagnosis and primary therapy of TBI, rehabilitation and recovery methods are still not effective enough. Cell therapy is a promising approach aimed at regenerative processes and restoration of brain functions. However, despite the prospects, additional research is needed to optimize the use of cell therapy in clinical practice. The issues of safety, efficacy and selection of suitable cellular sources require further research.

Summarizing all the above, it can be noted that today profound knowledge of the cellular and molecular processes underlying the pathogenesis of TBI, allows us to consider direct cell transplantation and the use of products secreted by them as a promising method of TBI therapy.

References/Библиографический список

1. Burton D, Aisen M. Traumatic Brain Injury. *Handbook of Secondary Dementials*. 2006;26(7): 83–118. doi: 10.1177/0963689717714102
2. Burda JE, Sofroniew MV. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron*. 2014;81(2):229–248. doi: 10.1016/j.neuron.2013.12.034
3. Humble SS, Wilson LD, Wang L, Long DA, Smith MA, Siktberg JC, Mirhoseini MF, Bhatia A, Pruthi S, Day MA, Muehlschlegel S, Patel MB. Prognosis of diffuse axonal injury with traumatic brain injury. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2018;85(1):155–159. doi:10.1097/TA.0000000000001852
4. Sulhan S, Lyon KA, Shapiro LA, Huang JH. Neuroinflammation and blood–brain barrier disruption following traumatic brain injury: Pathophysiology and potential therapeutic targets. *Journal of neuroscience research*. 2020;98(1):19–28. doi:10.1002/jnr.24331
5. Lu J, Goh SJ, Lei Tng YL, Deng YY, Ling EA, Mochhala S. Systemic inflammatory response following acute traumatic brain injury. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2009;14(10):3795–3813. doi: 10.2741/3489
6. Beschoner R, Nguyen TD, Gözalan F, Pedal I, Mattern R, Schluesener HJ, Meyermann R, Schwab JM. CD14 expression by activated parenchymal microglia/macrophages and infiltrating monocytes following human traumatic brain injury. *Acta neuropathologica*. 2002;103(6):541–549. doi:10.1007/s00401-001-0503-7
7. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities. *Chinese journal of traumatology*. 2018;21(3):137–151. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.02.003
8. Bergold PJ. Treatment of traumatic brain injury with anti-inflammatory drugs. *Experimental neurology*. 2016;275(3):367–380. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.05.024
9. Wu H, Zheng J, Shenbin X, Fang Y, Wu Y, Zeng J, Shao A, Shi L, Lu J, Mei S, Wang X, Guo X, Wang Y, Zhao Z, Zhang J. Mer regulates microglial/macrophage M1/M2 polarization and alleviates neuroinflammation following traumatic brain injury. *Journal of neuroinflammation*. 2021;18(1):1–20. doi: 10.1186/s12974-020-02041-7
10. Chiu CC, Liao YE, Yang LY, Wang JY, Tweedie D, Karnati HK, Greig NH, Wang JY. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury. *Journal of neuroscience methods*. 2016;272:38–49. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.06.018
11. Brenner M. Role of GFAP in CNS injuries. *Neuroscience Letters*. 2014;565:7–13. doi: 10.1016/j.neulet.2014.01.055

12. Engelmann C, Weih F, Haenold R. Role of nuclear factor kappa B in central nervous system regeneration. *Neural regeneration research*. 2014;9(7):707–711. doi: 10.4103/1673-5374.131572
13. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, Bennett ML, Münch AE, Chung WS, Peterson TC, Wilton DK, Frouin A, Napier BA, Panicker N, Kumar M, Buckwalter MS, Rowitch DH, Dawson VL, Dawson TM, Stevens B, Barres BA. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. 2017;541(7638):481–487. doi: 10.1038/nature21029
14. Rhodes J. Peripheral immune cells in the pathology of traumatic brain injury? *Current opinion in critical care*. 2011;17(2):122–130. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283447948
15. Weston NM, Sun D. The Potential of Stem Cells in Treatment of Traumatic Brain Injury. *Current neurology and neuroscience reports*. 2018;18(1):1. doi: 10.1007/s11910-018-0812-z
16. Li X, Sundström. Stem Cell Therapies for Central Nervous System Trauma: The 4 Ws-What, When, Where, and Why. *Stem cells translational medicine*. 2022;11(1):14–25. doi: 10.1093/stcltm/szab006
17. Bonilla C, Zurita M. Cell-based therapies for traumatic brain injury: Therapeutic treatments and clinical trials. *Biomedicines*. 2021;9(6):1–34. doi: 10.3390/biomedicines9060669
18. Pang AL, Xiong LL, Xia QJ, Liu F, Wang YC, Liu F, Zhang P, Meng BL, Tan S, Wang TH. Neural stem cell transplantation is associated with inhibition of apoptosis, Bcl-xL upregulation, and recovery of neurological function in a rat model of traumatic brain injury. *Cell transplantation*. 2017;26(7):1262–1275. doi: 10.1177/0963689717715168
19. Hentze H, Graichen R, Colman A. Cell therapy and the safety of embryonic stem cell-derived grafts. *Trends in biotechnology*. 2007;25(1):24–32. doi: 10.1016/j.tibtech.2006.10.010
20. Narouiepour A, Ebrahimzadeh-Bideskan A, Rajabzadeh G, Gorji A, Negah SS. Neural stem cell therapy in conjunction with curcumin loaded in niosomal nanoparticles enhanced recovery from traumatic brain injury. *Scientific reports*. 2022;12(1):1–13. doi: 10.1038/s41598-022-07367-1
21. Haus DL, López-Velázquez L, Gold EM, Cunningham KM, Perez H, Anderson AJ, Cummings BJ. Transplantation of human neural stem cells restores cognition in an immunodeficient rodent model of traumatic brain injury. *Experimental neurology*. 2016;281:1–16. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.04.008
22. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*. 2006;126(4):663–676. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024
23. Dunkerson J, Moritz KE, Young J, Pionk T, Fink K, Rossignol J, Dunbar G, Smith JS. Combining enriched environment and induced pluripotent stem cell therapy results in improved cognitive and motor function following traumatic brain injury. *Restorative neurology and neuroscience*. 2014;32(5):675–687. doi: 10.3233/RNN-140408
24. Wei ZZ, Lee JH, Zhang Y, Zhu YB, Deveau TC, Gu X, Winter MM, Li J, Wei L, Yu SP. Intracranial Transplantation of Hypoxia-Preconditioned iPSC-Derived Neural Progenitor Cells Alleviates Neuropsychiatric Defects after Traumatic Brain Injury in Juvenile Rats. *Cell transplantation*. 2016;25(5):797–809. doi: 10.3727/096368916X690403
25. Zhang K, Jiang Y, Wang B, Li T, Shang D, Zhang X. Mesenchymal Stem Cell Therapy: A Potential Treatment Targeting Pathological Manifestations of Traumatic Brain Injury. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022;2022. doi: 10.1155/2022/4645021
26. Silachev DN, Plotnikov EYu, Babenko VA, Danilina TI, Zorova LD, Pevzner IB, Zorov DB, Sukhikh GT. Intra-Arterial Administration of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Promotes Functional Recovery of the Brain After Traumatic Brain Injury. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2015;159(4):528–533. doi: 10.1007/s10517-015-3009-3 (In Russian) [Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Бабенко В.А., Данилина Д.И., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Зоров Д.Б., Сухих Г.Т. Внутриаартериальное введение мультипотентных мезенхимных стромальных клеток усиливает функциональное восстановление головного мозга после черепно-мозговой травмы // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2015. № 2. С. 71–77.]
27. Cox CS, Hetz RA, Liao GP, Aertker BM, Ewing-Cobbs L, Juranek J, Savitz SI, Jackson ML, Romanowska-Pawliczek AM, Triolo F, Dash PK, Pedroza C, Lee DA, Worth L, Aisiku IP, Choi HA, Holcomb JB, Kitagawa RS. Treatment of Severe Adult Traumatic Brain Injury Using Bone Marrow Mononuclear Cells. *Stem Cells*. 2017;35(4):1065–1079. doi: 10.1002/stem.2538
28. Tian C, Wang X, Wang X, Wang L, Wang X, Wu S, Wan Z. Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Therapy in the Subacute Stage of Traumatic Brain Injury by Lumbar Puncture. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2013;11(2):176–181. doi: 10.6002/ect.2012.0053
29. Argibay B, Trekker J, Himmelreich U, Beiras A, Topete A, Taboada P, Pérez-Mato M, Vieites-Prado A, Iglesias-Rey R, Rivas J, Planas AM, Sobrino T, Castillo J, Campo F. Intraarterial route increases the risk of cerebral lesions after mesenchymal cell administration in animal model of ischemia. *Scientific reports*. 2017;7(1):40758. doi: 10.1038/srep40758
30. Pinho AG, Cibrão JR, Silva NA, Monteiro S, Salgado AJ. Cell secretome: Basic insights and therapeutic opportunities for CNS disorders. *Pharmaceuticals*. 2020;13(2):1–18. doi: 10.3390/ph13020031
31. Yang HN, Wang C, Chen H, Li L, Ma S, Wang H, Fu YR, Qu T. Neural stem cell-conditioned medium ameliorated cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Stem Cells International*. 2018;2018:4659159. doi: 10.1155/2018/4659159
32. Roura S, Monguió-Tortajada M, Munizaga-Larroudé M, Clos-Sansalvador M, Franquesa M, Rosell A, Borràs FE. Potential of extracellular vesicle-associated TSG-6 from adipose mesenchymal stromal cells in traumatic brain injury. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(18):1–21. doi: 10.3390/ijms21186761
33. Zhang Y, Zhang Y, Chopp M, Pang H, Zhang ZG, Mahmood A, Xiong Y. MiR-17–92 Cluster-Enriched Exosomes Derived from Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Improve Tissue

and Functional Recovery in Rats after Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*. 2021;38(11):1535–1550. doi: 10.1089/neu.2020.7575

34. Zhang Y, Chopp M, Meng Y, Katakowski M, Xin H, Mahmood A, Xiong Y. Effect of exosomes derived from multipotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 2015;122(4):856–867. doi:10.3171/2014.11.JNS14770

35. Liu YY, Li Y, Wang L, Zhao Y, Yuan R, Yang MM, Chen Y, Zhang H, Zhou FH, Qian ZR, Kang HJ. Mesenchymal stem cell-derived exosomes regulate microglia phenotypes: a promising treatment for acute central nervous system injury. *Neural regeneration research*. 2022;18(8):1657–1665. doi:10.4103/1673-5374.363819

36. Pischiutta F, Caruso E, Cavaleiro H, Salgado AJ, Loane DJ, Zanier ER. Mesenchymal stromal cell secretome for traumatic brain injury: Focus on immunomodulatory action. *Experimental neurology*. 2022;357:114199. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114199

37. Sun MK, Passaro AP, Latchoumane CF, Spellicy SE, Bowler M, Goeden M, Martin WJ, Holmes PV, Stice SL, Karumbaiah L.

Extracellular Vesicles Mediate Neuroprotection and Functional Recovery after Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*. 2020;37(11):1358–1369. doi: 10.1089/neu.2019.6443







38. Hering C, Shetty AK. Extracellular Vesicles Derived From Neural Stem Cells, Astrocytes, and Microglia as Therapeutics for Easing TBI-Induced Brain Dysfunction. *Stem cells translational medicine*. 2023;12(3):140–153. doi: 10.1093/stcltm/szad004

39. Zhong L, Wang J, Wang P, Liu X, Liu P, Cheng X, Cao L, Wu H, Chen J, Zhou L. Neural stem cell-derived exosomes and regeneration: cell-free therapeutic strategies for traumatic brain injury. *Stem cell research & therapy*. 2023;14(1):198.


40. Zhang Y, Liao JM, Zeng SX, Lu H. p53 downregulates Down syndrome-associated DYRK1A through miR-1246. *EMBO Reports*. 2011;12(8):811–817. doi: 10.1038/embor.2011.98

41. Ma Y, Li C, Huang Y, Wang Y, Xia X, Zheng JC. Exosomes released from neural progenitor cells and induced neural progenitor cells regulate neurogenesis through miR-21a. *Cell communication and signaling: CCS*. 2019;17(1):96. doi: 10.1186/s12964-019-0418-3

Черепно-мозговая травма: основные клеточные механизмы и новые подходы к терапии

А.К. Судьина^{1,2}  , Л.Р. Гринчевская^{1,2} , Д.В. Гольдштейн^{1,2} ,
Т.Х. Фатхудинов^{1,2} , Д.И. Салихова^{1,2} 

¹ Научно-исследовательский институт молекулярной и клеточной медицины медицинского института РУДН, г. Москва, Российская федерация

² Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова, г. Москва, Российская Федерация
 sudyina-ak@rudn.ru

Аннотация. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляет серьезную медицинскую проблему и является одной из ведущих причин инвалидности и смертности среди военнослужащих и гражданского населения. Известно, что ежегодно в мире от ЧМТ погибает порядка 1,5 млн человек, при этом около 2,5–3 млн теряют трудоспособность. В России каждый год ЧМТ диагностируется у 1 млн человек, среди которых каждый пятый становится инвалидом I или II группы. Несмотря на значительные усилия в области исследований эффективные методы лечения ЧМТ до сих пор остаются ограниченными, так как ЧМТ характеризуется широким спектром патологических изменений в тканях головного мозга. Первичное повреждение головного мозга представляет собой острое и необратимое механическое повреждение паренхимы нервной ткани. Последующие процессы вторичного включают в себя эксайтотоксичность, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, дегенерацию аксонов и нейровоспаление. Эти процессы часто растягиваются во времени и могут занимать от нескольких дней до нескольких лет. Недавние достижения в области клеточной терапии открывают новые перспективы для терапии этого состояния. В данном обзоре рассмотрены основные клеточные механизмы острой и хронической фаз ЧМТ, а также перспективы применения стволовых клеток для терапии данного заболевания. Представлен анализ последних исследований, посвященных применению клеточной терапии при ЧМТ. Рассматриваются различные типы стволовых клеток, такие как нейральные стволовые клетки, мезенхимальные стромальные клетки и другие в контексте их потенциала для восстановления поврежденных тканей мозга. Особое внимание уделяется механизмам действия клеток в процессе регенерации, включая их влияние на воспаление, нейрогенез, и синаптическую

пластичность. Рассматривается использование паракринных факторов, выделяемых стволовыми клетками, в качестве потенциального препарата для терапии черепно-мозговых травм. Выводы. Клеточная терапия, а также использование продуктов, секретлируемыми клетками, являются новыми и многообещающими способами лечения ЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, клеточная терапия, секретом, внеклеточные везикулы, нейральные стволовые клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, мезенхимальные стромальные клетки

Информация о финансировании. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проект № КБК 075 0110 47 1 S7 24600 621) по теме «Разработка новых лекарственных средств для терапии неврологических заболеваний».

Вклад авторов. А.К. Судьина — подготовка текста статьи; Л.Р. Гринчевская — подготовка текста статьи; Д.В. Гольдштейн — участие в обсуждении материалов статьи; Т.Х. Фатхудинов — анализ и дополнение текста статьи; Д.И. Салихова — формулирование основной концепции статьи, научное редактирование текста. Все авторы внесли значительный вклад в 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 08.01.2024. Принята 07.02.2024.

Для цитирования: *Sudina A.K., Grinchevskaia L.R., Goldstein D.V., Fatkhudinov T.H., Salikhova D.I.* Traumatic brain injury: basic cellular mechanisms and new approaches to therapy // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 246–255. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-2-246-255

Corresponding author: Sudina Anastasiia Konstantinovna — laboratory assistant-researcher, research laboratory “Cellular Biotechnologies” of the Research Institute of Molecular and Cellular Medicine of the RUDN Medical Institute, Russian Federation, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st, 6. E-mail: sudyina-ak@rudn.ru

Sudina A.K. ORCID 0000-0003-3531-7684

Grinchevskaia L.R. ORCID 0009-0008-5850-8460

Goldstein D.V. ORCID 0000-0003-2438-1605

Fatkhudinov T.H. ORCID 0000-0002-6498-5764

Salikhova D.I. ORCID 0000-0001-7842-7635

Ответственный за переписку: Судьина Анастасия Константиновна — лаборант-исследователь научно-исследовательской молодежной лаборатории «Клеточные биотехнологии» Научно-исследовательского института молекулярной и клеточной медицины медицинского института РУДН, Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, E-mail: sudyina-ak@rudn.ru

Судьина А.К. SPIN5225-7878; ORCID 0000-0003-3531-7684

Гричевская Л.Р. ORCID 0009-0008-5850-8460

Гольдштейн Д.В. SPIN7714-9099; ORCID 0000-0003-2438-1605

Фатхудинов Т.Х. SPIN7919-8430; ORCID 0000-0002-6498-5764

Салихова Д.И. SPIN1436-5027; ORCID 0000-0001-7842-7635



ИММУНОЛОГИЯ IMMUNOLOGY


DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-256-264
EDN: YXCSBY

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Роль нейропептидов Семакс и Селанк в модуляции клеточного звена иммунитета в условиях ожоговой травмы кожи

А.К. Ажикова¹  , М.А. Самотружева¹ , Л.А. Андреева² , Н.Ф. Мясоедов² 

¹Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Российская Федерация

²Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Москва, Российская Федерация
 alfia-imacheva@mail.ru

Аннотация. В работе описаны результаты влияния нейропептидных соединений Семакс и Селанк в модуляции нарушений клеточного звена иммунитета в условиях экспериментального ожогового воздействия. *Цель исследования* — изучение влияния Семакса и Селанка на количество лейкоцитов и фагоцитарную активность нейтрофилов белых крыс в условиях термической травмы кожи. *Материалы и методы.* Ожоговую травму у крыс-самцов 6–8-месячного возраста моделировали воздействием нагретого медного предмета на межлопаточную область спины в условиях слабой эфирной наркотизации. Лабораторные животные были разделены на группы: контрольную — интактные животные; животные, подвергшиеся ожоговому воздействию и не получавшие средства коррекции в течение 2 и 14 дней после травмы; животные, подвергшиеся ожоговому воздействию и получавшие Семакс; животные, подвергшиеся ожоговому воздействию и получавшие Селанк. Инъекции нейропептидов в дозах 100 мкг/кг/сут проводили внутривентрально ежедневно в течение 14 дней с момента моделирования термического ожога. Для изучения показателей иммунитета производили подсчет количества лейкоцитов и процентного содержания лимфоцитов, палочко- и сегментоядерных нейтрофилов, а также оценивали фагоцитарную активность нейтрофилов. *Результаты и обсуждение.* Установлено, что в условиях экспериментального ожогового воздействия происходит увеличение показателей клеточного звена иммунитета: фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, лейкоцитарного коэффициента и количества лейкоцитов. Свидетельством активации гранулоцитоза явилось повышение палочкоядерных форм лейкоцитов (сдвиг лейкоцитарной формулы влево). Введение внутривентральных инъекций нейропептидных препаратов Семакс и Селанк на фоне термической травмы кожи способствовало коррекции наблюдаемых изменений со стороны показателей

© Ажикова А.К., Самотружева М.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., 2024



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

белой крови и функциональной активности нейтрофилов. **Выводы.** В условиях ожоговой раны кожи животных на фоне применения нейропептидных соединений Семакс и Селанк восстанавливаются дисфункциональные преобразования иммунокомпетентных клеток, что подтверждает комплексное влияние на системные нарушения на фоне локального стрессового воздействия, а именно проявление Семаксом и Селанком иммунокорректирующего эффекта.

Ключевые слова: ожоговая травма, кожа, клеточное звено иммунитета, лейкоциты, фагоцитарная активность, нейропептидные соединения, Семакс, Селанк

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Ажикова А.К. — сбор и обработка материала, обзор по теме публикации, написание работы, М.А. Самотруева, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов — дизайн исследования, окончательное утверждение версии для публикации. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Этическое утверждение. При работе с животными придерживались гуманного отношения согласно положениям Комиссии по проблеме этики отношения к животным Российского национального Комитета по биоэтике при Российской академии наук и рекомендациям Этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Российская Федерация. Все эксперименты выполнены в соответствии с Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), а также Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.)

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо

Поступила 21.12.2023. Принята 07.02.2024.


Для цитирования: Ажикова А.К., Самотруева М.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Роль нейропептидов Семакс и Селанк в модуляции клеточного звена иммунитета в условиях ожоговой травмы кожи // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 256–264. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–256–264

Role of Semax and Selank neuropeptides in modulating cell-mediated immunity in the setting of skin burn injury

Alfiya K. Azhikova¹  , Marina A. Samotrueva¹ ,
Lyudmila A. Andreeva² , Nikolay F. Myasoedov² 

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

² Kurchatov Institute, Institute of Molecular Genetics, Moscow, Russian Federation

 alfiya-imacheva@mail.ru

Abstract. Relevance. The work describes the results of neuropeptide compounds Semax and Selank in modulating disorders of the cellular link of immunity under experimental burn exposure. *The aim* — to study the effect of Semax and Selank on the number of white blood cells and phagocytic activity of neutrophils of white rats under experimental burn exposure. *Materials and Methods.* Burn injury in male rats of 6–8 months of age was modeled by exposure to a heated copper object on the interscapular region of the back under conditions of weak ethereal narcosis. Laboratory animals were divided into groups: control — intact

animals; animals exposed to burns and not treated burn-exposed animals treated with Semax; animals exposed to burn and treated with Selank. Neuropeptide injections at 100 µg/kg/day were performed intraperitoneally daily for 14 days from thermal burn simulation. To study the immunity parameters, the number of white blood cells and the percentage of lymphocytes, rod and segmented neutrophils were calculated, and the phagocytic activity of neutrophils was assessed. *Results and Discussion.* It was established that under the conditions of experimental burn exposure, there is an increase in the parameters of the cellular link of immunity: phagocytic activity of neutrophils, phagocytic index, phagocytic number, leukocytic coefficient and number of leukocytes. The activation of granulocyte formation was evidenced by an increase in the rod-nucleating forms of leukocytes (shift of the leukocyte formula to the left). Intraperitoneal injections of the neuropeptide drugs Semax and Selank against the background of thermal skin injury contributed to the correction of the observed changes in white blood parameters and functional neutrophil activity. *Conclusion.* Thus, under the conditions of a skin burn wound with the use of neuropeptide compounds Semax and Selank, dysfunctional transformations of immunocompetent cells are restored, which confirms the complex effect of Semax and Selank on systemic disorders against the background of local stress, namely, the manifestation.

Keywords: thermal injury, skin, cellular immune units, white blood cells, phagocytic activity, neuropeptide compounds, Semax; Selank

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

Author contributions. A.K. Azhikova — collection and processing of material, review on the topic of publication, writing the work, M.A. Samotrueva, L.A. Andreeva, N.F. Myasoedov — research design, final approval of the version for publication. All authors made a significant contribution to the development of the concept and manuscript writing, read and approved the final version before publication.

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

Ethics approval. When working with animals, they adhered to a humane attitude in accordance with the provisions of the Commission on the Ethics of Attitudes towards Animals of the Russian National Committee on Bioethics at the Russian Academy of Sciences and the recommendations of the Ethics Committee of Astrakhan State Medical University. All experiments were performed in accordance with the Geneva Convention “International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals” (Geneva, 1990), as well as the World Medical Association Declaration of Helsinki on the Humane Treatment of Animals (2000 edition)

Acknowledgements. Participants in the study express their gratitude to the staff who cared for the animals.

Consent for publication — not applicable.

Received 21.12.2023. Accepted 07.02.2024.

For citation: Azhikova AK, Samotrueva MA, Andreeva LA, Myasoedov NF. Role of Semax and Selank neuropeptides in modulating cell-mediated immunity in the setting of skin burn injury. *RUDN Journal of Medicine.* 2024;28(2):256–264. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-2-256-264

Введение

В условиях ожогового повреждения кожи морфофункциональные и дистрофические изменения затрагивают не только поврежденных участков кожи, но и органы регуляторных систем гомеостаза (нервной, иммунной, эндокринной) [1–3]. При этом запускающую роль выполняет иммунная система: в очаге воспаления незамедлительно происходит инфильтрация лейкоцитами, в связи с чем активи-

зируются адаптивно-восстановительные процессы в виде кооперации иммунокомпетентных клеток в иммунном ответе [4–7]. Подтверждением участия иммунной системы в процессах репаративной регенерации кожи является воспаление как тканевая реакция организма на повреждение [8–13]. Патогенез ожоговой травмы опосредован нейроиммунноэндокринными нарушениями, возникающими как проявление дисрегуляции гомеостаза при ожоговом

повреждении кожи и сопровождающими течение послеожогового периода [14–16]. Это обуславливает необходимость системного подхода в стимуляции структурно-функциональных процессов в коже при патологических состояниях. Учитывая прямое реагирование иммунокомпетентных клеток в ликвидацию функциональных нарушений и иммунного дисбаланса в послеожоговом периоде [17–20], научный интерес представляет вопрос о физиологической вовлеченности и активности клеточного звена иммунитета в условиях экспериментального ожогового воздействия в ходе послеожоговой воспалительно-регенеративной реакции и на фоне ее коррекции.

В последние годы внимание исследователей привлекает изучение фармакологических эффектов лекарственных препаратов, обладающих системным действием на фоне различных локальных дисфункциональных нарушений. К числу таких средств коррекции относят Семакс (*Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro*) и Селанк (*Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro*). Доказано эффективное применение и тотипотентное действие (нейротропное, иммуномодулирующее, нейропротективное, ноотропное, психотропное) препаратов Семакс и Селанк на фоне различных стрессогенных воздействий. В литературе имеются сведения о физиологических эффектах заявленных нейропептидных препаратов, однако недостаточно данных о коррекции системных преобразований в условиях ожоговой травмы кожи. Выявление новых эффектов Семакс и Селанк вызывает научный интерес и имеет высокую практическую значимость.

Цель исследования — изучение влияния нейропептидных соединений Семакс и Селанк на функциональные возможности клеточного звена иммунитета белых крыс в условиях экспериментального ожогового воздействия.

Материалы и методы

Исследование проводили на нелинейных крысах-самцах, которых содержали в пластиковых клетках, разделенных перегородкой, по две особи в каждой с опилковой подстилкой в условиях естественного освещения при доступе к воде и пище,

при температуре воздуха $+18-22^{\circ}\text{C}$ и влажности $60 \pm 5\%$. Все процедуры выполняли в соответствии с требованиями гуманного отношения к животным положений Хельсинкской декларации (1964–2013), Приказа Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» (GLP).

Рандомизация лабораторных крыс была определена следующим образом: контрольная группа — интактные животные ($n = 10$) и опытные группы — животные, подвергшиеся ожоговому воздействию и не получавшие средства коррекции («Ожоговая травма без коррекции») ($n = 10$) (на 2 и 14 сутки); животные, получавшие на фоне ожоговой раны кожи наружные аппликации и внутрибрюшинные инъекции Семакса в дозе 100 мкг/кг ($n = 10$) («Ожоговая травма + Семакс»); IV группа — животные, получавшие на фоне ожоговой раны кожи наружные аппликации и внутрибрюшинные инъекции Селанка в дозе 100 мкг/кг ($n = 10$) («Ожоговая травма + Селанк»). Введение нейропептидных субстанций проводили наружно и внутрибрюшинно ежедневно в течение 14 дней с момента моделирования термического ожога в депилированной межлопаточной области крыс. Для оценки иммунной системы животных выводили из эксперимента на 15 сутки после термического ожога. Изучение возможной коррекционной способности нейропептидных препаратов проводили на основании показателей клеточного звена иммунитета: фагоцитарной способности нейтрофилов, количественного и процентного соотношения отдельных форм лейкоцитов.

Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по числу нейтрофилов с латексом из 100 (фагоцитарный индекс) и числу частиц латекса, разделенное на 100 (фагоцитарное число). Считали число белых кровяных клеток и процентный уровень лимфоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов.

При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов крови крыс в фоновых условиях, в условиях ожоговой раны кожи и на фоне применения Семакса и Селанка кровь собирали при декапитации и добавляли гепарин. Дальнейшие процедуры проводили по стандартным методикам постановки реакции фагоцитоза.

Для определения содержания общего количества лейкоцитов ($10^9/л$) и процентного соотношения отдельных форм лейкоцитов, входящих в лейкоцитарную формулу крови (в %), применяли стандартные методики.

Статистический анализ результатов исследования проводили в использовании программы Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), применяли t-критерий Стьюдента при уровне достоверности $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В условиях экспериментального ожогового воздействия наблюдали изменения фагоцитарной активности нейтрофилов, что свидетельствовало о гиперреактивности и нарушениях неспецифического звена иммунной системы. На 2 сутки после ожогового воздействия у крыс выявили увеличение значений фагоцитарного индекса (ФИ) на 60 % ($p < 0,001$) и фагоцитарного числа (ФЧ) на 70 % ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными показателями. Через 2 недели после ожоговой травмы у крыс, не получавших средств коррекции, фагоцитарная активность сохранялась при высоких значениях и снижалась не более, чем на 10 % ($p < 0,05$), в отношении этих значений у животных группы

«Ожоговая травма без коррекции на 2 сутки после ожога» (таблица 1).

Введение внутривенных инъекций нейропептидного препарата Семакс при ожоговой травме кожи приводило к снижению показателей фагоцитарной активности нейтрофилов — фагоцитарного числа на 15 % ($p > 0,05$) по сравнению с группой «Ожоговая травма без коррекции на 2 сутки», а также на 10 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой «Ожоговая травма без коррекции на 14 сутки».

На фоне применения Селанка в условиях ожоговой травмы кожи происходило уменьшение фагоцитарной способности клеток на 20 % ($p < 0,01$) по сравнению с группой «Ожоговая травма без коррекции на 2 сутки» и на 15 % ($p > 0,05$) по сравнению с группой «Ожоговая травма без коррекции на 14 сутки».

Фагоцитарный индекс при действии Семакса уменьшился на 15 % ($p > 0,05$), а при влиянии Селанка — на 25 % ($p > 0,01$), по сравнению с группой «Ожоговая травма без коррекции на 2 сутки». Анализируя изменения относительно группы «Ожоговая травма без коррекции на 14 сутки», также установлены достоверные различия, свидетельствующие о нейропептидной коррекции нарушений фагоцитарной активности нейтрофилов (таблица 1).

Таблица 1/ Table 1

Оценка влияния Семакса и Селанка на фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях ожоговой травмы кожи/
Assessment of the Effect of Semax and Selank on Phagocytic Activity of Neutrophils in the Context of Burn Injury of skin

Экспериментальные группы (n = 10)/ Animal Group (n = 10)	Контроль/ Control	«Ожоговая травма без коррекции (ОТ)» на 2 сутки после ожога [21] / «Burn of skin» 2 day after burn [21]	«Ожоговая травма без коррекции (ОТ)» на 14 сутки после ожога / «Burn of skin» 14 day after burn	«ОТ + Семакс» на 14 сутки после ожога/«Burn of skin + Semax» 14 day after burn	«ОТ + Селанк» на 14 сутки после ожога/«Burn of skin + Selank» 14 day after burn
Показатели (M ± m)/ Indicators (M ± m)					
Фагоцитарный индекс, %/phagocytic index (FI), %	13,7 ± 2,4	22,9 ± 2,8***	22,3 ± 1,3*	21,6 ± 1,4*##	18,4 ± 1,8*##
Фагоцитарное число/phagocytic number (FF)	21,3 ± 3,1	37,1 ± 3,7***	34,6 ± 4,8**	32,8 ± 5,6**#	29,6 ± 3,4***

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — относительно группы «Контроль», # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$ — относительно группы «Ожоговая травма без коррекции на 2 сутки» (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони)

Note: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — relative to control # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$ — relative to the Untreated Burn Injury group 2 day after burn (Student's t-test with Bonferroni correction for multiple comparisons).

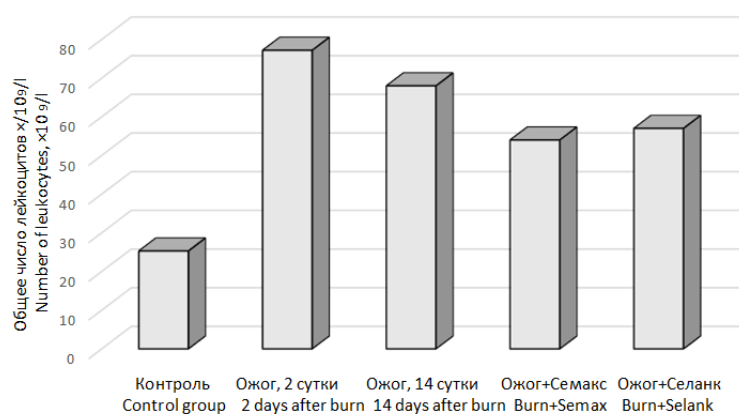


Рис. 1. Общее число лейкоцитов влияния в фоновых условиях, в условиях ожоговой травмы и на фоне коррекции нейропептидными препаратами Семакс и Селанк

Fig. 1. Total Number of White Blood Cells of Influence in Background, Burn Injury, and Neuropeptide Treatment with Semax and Selank

Анализируя показатели лейкоцитарной формулы, выявлено, что ожоговое воздействие инициировало увеличение общего числа лейкоцитов в периферической крови в 2,5 раза ($p < 0,001$) (рис. 1).

Было выявлено изменение показателя лейкоцитарного коэффициента в 2 раза ($p < 0,001$), относительно значений контрольной интактной группы. На фоне применения Семакса и Селанка данный показатель равнозначно и достоверно снижался на

60 % ($p < 0,01$) по сравнению с группой «Ожоговая травма без коррекции на 2 сутки». Сравнивая показатели лейкоцитарного коэффициента групп «Ожоговая травма без коррекции на 14 сутки после ожога», «Ожоговая травма + Семакс», «Ожоговая травма + Селанк», отмечено, что введение нейропептидных препаратов способствовало снижению его значений в среднем на 40 % ($p < 0,001$) (рис. 2).

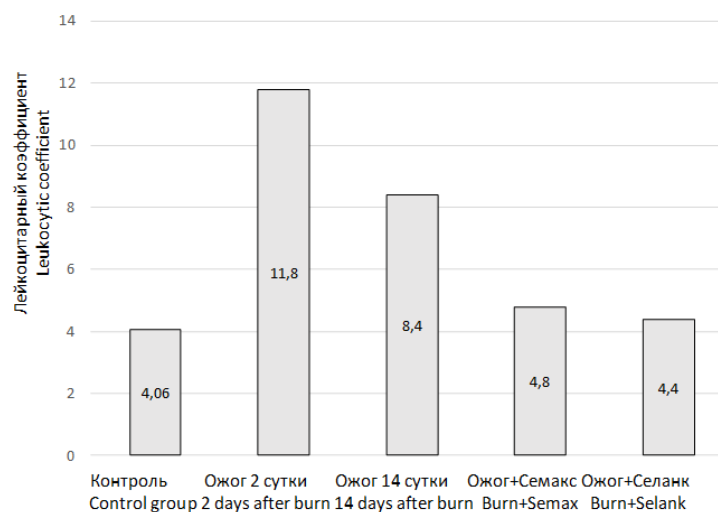


Рис. 2. Значение лейкоцитарного коэффициента в фоновых условиях, в условиях ожоговой травмы и на фоне коррекции нейропептидными препаратами Семакс и Селанк

Fig. 2. Value of leukocytic coefficient of Influence in Background, Burn Injury, and Neuropeptide Treatment with Semax and Selank

На 2 сутки термической травмы кожи крыс в периферической крови наблюдали увеличение числа палочкоядерных лейкоцитов и лимфоцитов

по сравнению с контролем. Число эозинофилов и сегментоядерных нейтрофилов резко уменьшилось [21] (табл. 2).

Таблица 2/ Table 2

Оценка влияния Семакса и Селанка на показатели лейкоцитарной формулы в условиях ожоговой травмы кожи/
Assessment of the Effect of Semax and Selank on the Leukocyte Formula in the Context of Burn Injury of skin

Экспериментальные группы (n = 10)/Animal Groups (n = 10) Показатели (M ± m)/ Indicators (M ± m)	Контроль [21]/ Control [21]	«Ожоговая травма без коррекции (ОТ)» на 2 сутки после ожога [21] /«Burn of skin» 2 day after burn [21]	«Ожоговая травма без коррекции (ОТ)» на 14 сутки после ожога/ «Burn of skin» 14 day after burn	«ОТ + Семакс» на 14 сутки после ожога/ «Burn of skin + Semax» 14 day after burn	«ОТ + Селанк» на 14 сутки после ожога/ «Burn of skin + Selank» 14 day after burn
Эозинофилы, %/Eosinophils,%	6,2 ± 0,7	1,4 ± 0,2**	2,6 ± 0,8**	4,2 ± 0,3**	4,8 ± 0,1**
Палочкоядерные нейтрофилы, %/ Stick-nuclear neutrophils,%	5,2 ± 0,5	15,4 ± 1,5***	12,4 ± 1,5*	8,0 ± 0,4***	7,5 ± 0,6***
Сегментоядерные нейтрофилы, %/ Segmentonuclear neutrophils, %	17,4 ± 1,3	6,4 ± 0,6**	9,4 ± 0,7**	12,5 ± 0,2**	13,0 ± 0,3**
Лимфоциты, %/Lymphocytes, %	70,3 ± 5,9	73,8 ± 1,3**	59,4 ± 7,6**	60,5 ± 0,6**	67,3 ± 0,6**
Моноциты, %/Monocytes, %	2,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2*	2,1 ± 0,3**	2,4 ± 0,1*	1,8 ± 0,2*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно группы «Контроль», # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно группы «Ожоговая травма без коррекции на 2 сутки» (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони)

Note: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – relative to control # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – relative to the Untreated Burn Injury group 2 day after burn (Student's t-test with Bonferroni correction for multiple comparisons).

В условиях ожогового воздействия без применения средств коррекции в течение 14 дней наблюдали тенденцию к снижению увеличенных показателей и восстановлению до исходных значений. Общее число лейкоцитов, лимфоцитов, палочкоядерных нейтрофилов снижалось в среднем на 25 % ($p < 0,05$). Количество эозинофилов и белых клеток, имеющих ядра в виде сегментов, уменьшалось на 85 % ($p < 0,001$) и на 47 % ($p < 0,01$), соответственно, в отношении значений группы «Ожоговая травма без коррекции на 2 сутки» [21].

В условиях ожога кожи и коррекции соединениями Семакс и Селанк происходило восстановление клеточного звена иммунитета. Семакс приводил к снижению общего количества лейкоцитов на 45 % ($p < 0,01$), а Селанк — к их уменьшению на 48 % ($p < 0,01$). Наружные аппликации и внутривенные инъекции нейропептидных препаратов способствовали снижению числа палочкоядерных

нейтрофилов на 50 % ($p < 0,01$) и восстановлению числа сегментоядерных нейтрофилов на 30 % ($p < 0,05$) до нормальных контрольных показателей по сравнению с группой животных с термической травмой на 2 сутки без применения средств коррекции.

Выводы

Результаты проведенного исследования показали, что в условиях ожоговой травмы кожи происходили нарушения со стороны иммунной системы в виде активации и супрессии ее звеньев. Причем изменения клеточного звена иммунитета носили хронозависимый характер. На 2 сутки после ожоговой травмы кожи выявлено повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, увеличение лейкоцитарного коэффициента. В недельный период после ожога отмечены лимфоцитоз, моноцитоз

и нейтрофилез. В течение двух недель после послеожогового процесса установлено повышение фагоцитарной активности нейтрофилов и увеличение лейкоцитарного коэффициента.

На фоне применения нейропептидных соединений в условиях ожоговой раны кожи в течение 14 дней выявлены дисфункциональные преобразования иммунокомпетентных клеток, свидетельствующие о нейропептидной коррекции нарушений фагоцитарной активности нейтрофилов и лейкоцитарной реакции.

Таким образом, внутрибрюшинное введение Семакса и Селанка при ожоговом повреждении кожи подтверждало комплексное их влияние на системные нарушения на фоне локального стрессового воздействия, что указывало на проявление иммунокорригирующего эффекта.

Библиографический список

1. Belokhvostova D., Berzanskyte I., Cujba A.M., Jowett G., Marshall L., Prueller J., Watt F.M. Homeostasis, regeneration and tumour formation in the mammalian epidermis // *Int J. Dev Biol*. 2018. V. 62. № 6–7–8. P. 571–582.
2. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие. 2-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 328 стр.
3. Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Тюренков И.Н. Нейроиммуно-эндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // *Иммунология*. 2017. Т. 38. № 1. С. 49–59. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59.
4. Махнева Н.В. Клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы кожи // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016. Т. 19. № 1. С. 12–17.
5. Voisin T., Bouvier A., Chiu I.M. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics // *Int Immunol*. 2017. V. 29. № 6. P. 247–261. doi: [https://doi: 10.1093/intimm/dxx040](https://doi.org/10.1093/intimm/dxx040).
6. Коньков С.В., Илюкевич Г.В., Золотухина Л.В. Оценка эффективности способа иммунокоррекции у пациентов с тяжелой термической травмой // *Экстренная медицина*. 2016. Т. 5. № 1. С. 72–79.
7. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Новикова Н.С., Пугач В.А. Клеточно-молекулярные основы нейроиммунного взаимодействия при стрессе // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017. Т. 103. № 3. С. 217–229.
8. Моррисон В.В., Божедомов А.Ю., Симонян М.А., Моррисон А.В. Системный воспалительный ответ и цитокиновый профиль в динамике развития ожоговой болезни // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017. Т. 13. № 2. С. 229–232.
9. Veiga-Fernandes H., Mucida D. Neuro-Immune Interactions at Barrier Surfaces // *Cell*. 2016. V. 165. № 4. P. 801–811. doi:10.1016/j.cell.2016.04.041
10. Vinaik R., Abdullahi A., Barayan D., Jeschke M.G. NLRP3 inflammasome activity is required for wound healing after burns // *Transl Res*. 2020. V. 217. P. 47–60. doi: 10.1016/j.trsl.2019.11.002
11. Abo El-Noor M.M., Elgazzar F.M., Alshenawy H.A. Role of inducible nitric oxide synthase and interleukin-6 expression in estimation of skin burn age and vitality // *J Forensic Leg Med*. 2017. V. 52. P. 148–153. doi:10.1016/j.jflm.2017.09.001
12. Oka T., Ohta K., Kanazawa T., Nakamura K. Interaction between Macrophages and Fibroblasts during Wound Healing of Burn Injuries in Rats // *Kurume Med J*. 2016. V. 62. № 3–4 P. 59–66. doi:10.2739/kurumemedj.MS00003.
13. Farinas A.F., Bamba R., Pollins A.C., Cardwell N.L., Nanney L.B., Thayer W.P. Burn wounds in the young versus the aged patient display differential immunological responses // *Burns*. 2018. V. 44. № 6. P. 1475–1481. doi:10.1016/j.burns.2018.05.012
14. El Khatib A., Jeschke M.G. Contemporary Aspects of Burn Care // *Medicina (Kaunas)*. 2021. V. 57. № 4. P. 386. doi: 10.3390/medicina57040386.
15. George B., Suchithra T.V., Bhatia N. Burn injury induces elevated inflammatory traffic: the role of NF-κB // *Inflamm Res*. 2021. V. 70. № 1. P. 51–65. doi: 10.1007/s00011-020-01426-x
16. Jeschke M.G., van Baar M.E., Choudhry M.A., Chung K.K., Gibran N.S., Logsetty S. Burn injury // *Nat Rev Dis Primers*. 2020. V. 6. № 1. P. 11. doi: 10.1038/s41572-020-0145-5
17. Moins-Teisserenc H., Cordeiro D.J., Audigier V., Ressaire Q., Benyamina M., Lambert J., Maki G., Homyrda L., Toubert A., Legrand M. Severe Altered Immune Status After Burn Injury Is Associated With Bacterial Infection and Septic Shock // *Front Immunol*. 2021. V.12.P. 586195. doi: 10.3389/fimmu.2021.586195
18. Burns B., Jackson K., Farinas A., Pollins A., Bellan L., Perdakis G., Kassis S, Thayer W. Eosinophil infiltration of burn wounds in young and older burn patients // *Burns*. 2020. V. 46. № 5. P. 1136–1141. doi: 10.1016/j.burns.2019.11.022
19. Jackson K.R., Pollins A.C., Assi P.E., Kassis S.K., Cardwell N.L., Thayer W.P. Eosinophilic recruitment in thermally injured older animals is associated with worse outcomes and higher conversion to full thickness burn // *Burns*. 2020. V. 46. № 5. P. 1114–1119. doi: 10.1016/j.burns.2019.10.018.
20. Willis M.L., Mahung C., Wallet S.M., Barnett A., Cairns B.A., Coleman L.G. Jr, Maile R. Plasma extracellular vesicles released after severe burn injury modulate macrophage phenotype and function // *J Leukoc Biol*. 2022. V. 111. № 1. P. 33–49. doi: 10.1002/JLB.3MIA0321-150RR
21. Ажикова А.К., Ясенявская А.Л., Самотруева М.А. Особенности иммунной реактивности в динамике послеожогового периода // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2022. Т. 26. № 2. С. 194–202. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-2-194-202

References

1. Belokhvostova D, Berzanskyte I, Cujba AM, Jowett G, Marshall L, Prueller J, Watt FM. Homeostasis, regeneration and

- tumour formation in the mammalian epidermis. *Int J. Dev Biol.* 2018;62(6–7–8):571–582. (In Russian).
2. Khaïtov RM. Immunology: structure and function of immune system. Textbook. 2nd, renewed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 328 p. (In Russian).
 3. Samotrueva MA, Yasenyavskaya AL, Tsibizova AA, Bashkina OA, Galimzyanov KhM, Tyurenkov IN. Neuroimmunoenocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. *Immunology.* 2017;38(1):49–59. doi: 10.18821/0206–4952–2017–38–1–49–59. (In Russian).
 4. Voisin T, Bouvier A, Chiu IM. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics. *Int Immunol.* 2017;29(6):247–261. doi: [https://doi: 10.1093/intimm/dxx040](https://doi.org/10.1093/intimm/dxx040)
 5. Makhneva NV. Cellular and humoral components of the skin immune system. *Russian magazine of skin and venereal diseases.* 2016;19(1):12–17. (In Russian).
 6. Kon'kov SV, Ilyukevich GV, Zolotukhina LV. Evaluation of the effectiveness of the immunocorrection method in patients with severe thermal trauma. *Emergency medicine.* 2016;5(1):72–79. (In Russian).
 7. Korneva EA., Shanin SN, Novikova NS et al. Cell-molecular bases of neuroimmune interaction under stress. *Russian physiological journal named after I.M. Sechenov.* 2017;103(3):217–229. (In Russian).
 8. Morrison VV, Bozhedomov AYU, Simonyan MA, Morrison AV. Systemic inflammatory response and cytokine profile in the dynamics of burn disease. *Saratov Scientific and Medical Journal.* 2017;13(2):229–232. (In Russian).
 9. Veiga-Fernandes H, Mucida D. Neuro-Immune Interactions at Barrier Surfaces. *Cell.* 2016;165(4):801–811. doi:10.1016/j.cell.2016.04.041
 10. Vinaik R, Abdullahi A, Barayan D, Jeschke MG. NLRP3 inflammasome activity is required for wound healing after burns. *Transl Res.* 2020;217:47–60. doi:10.1016/j.trsl.2019.11.002.
 11. Abo El-Noor MM, Elgazzar FM, Alshenawy HA. Role of inducible nitric oxide synthase and interleukin-6 expression in estimation of skin burn age and vitality. *J Forensic Leg Med.* 2017;52:148–153. doi:10.1016/j.jflm.2017.09.001.
 12. Oka T, Ohta K, Kanazawa T, Nakamura K. Interaction between Macrophages and Fibroblasts during Wound Healing of Burn Injuries in Rats. *Kurume Med J.* 2016; 62(3–4):59–66. doi:10.2739/kurumemedj.MS00003
 13. Farinas AF, Bamba R, Pollins AC, Cardwell NL, Nanney LB, Thayer WP. Burn wounds in the young versus the aged patient display differential immunological responses. *Burns.* 2018;44(6):1475–1481. doi:10.1016/j.burns.2018.05.012
 14. El Khatib A, Jeschke MG. Contemporary Aspects of Burn Care. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(4):386. doi:10.3390/medicina57040386
 15. George B, Suchithra TV, Bhatia N. Burn injury induces elevated inflammatory traffic: the role of NF-κB. *Inflamm Res.* 2021;70(1):51–65. doi:10.1007/s00011–020–01426-x
 16. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):11. doi:10.1038/s41572–020–0145–5
 17. Moins-Teisserenc H, Cordeiro DJ, Audigier V, Ressaire Q, Benyamina M, Lambert J, Maki G, Homyrda L, Toubert A, Legrand M. Severe Altered Immune Status After Burn Injury Is Associated With Bacterial Infection and Septic Shock. *Front Immunol.* 2021;12:586195. doi:10.3389/fimmu.2021.586195
 18. Burns B, Jackson K, Farinas A, Pollins A, Bellan L, Perdakis G, Kassis S, Thayer W. Eosinophil infiltration of burn wounds in young and older burn patients. *Burns.* 2020;46(5):1136–1141. doi: 10.1016/j.burns.2019.11.022
 19. Jackson KR, Pollins AC, Assi PE, Kassis SK, Cardwell NL, Thayer WP. Eosinophilic recruitment in thermally injured older animals is associated with worse outcomes and higher conversion to full thickness burn. *Burns.* 2020;46(5):1114–1119. doi:10.1016/j.burns.2019.10.018
 20. Willis ML, Mahung C, Wallet SM, Barnett A, Cairns BA, Coleman LG Jr, Maile R. Plasma extracellular vesicles released after severe burn injury modulate macrophage phenotype and function. *J Leukoc Biol.* 2022;111(1):33–49. doi:10.1002/JLB.3MIA0321–150RR
 21. Azhikova AK., Yasenyavskaya AL, Samotrueva MA. Immune reactivity features in post-burn dynamics. *RUDN Journal of Medicine.* 2022; 26(2):194–202. doi: 10.22363/2313–0245–2022–26–2–194–202. (In Russian).

Ответственный за переписку: Альфия Кадыровна Ажикова — кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры биологии и ботаники ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. E-mail: alfia-imacheva@mail.ru

Ажикова А.К. SPIN 1245–3158; ORCID 0000–0001–9758–1638

Самотруева М.А. SPIN 5918–1341; ORCID 0000–0001–5336–4455

Андреева Л.А. SPIN 4785–5621; ORCID 0000–0002–3927–8590

Мясоедов Н.Ф. SPIN1262–2698; ORCID0000–0003–4168–4851

Corresponding author: Alfiya Azhikova — PhD, MD, Associate Professor at the Department of Biology and Botany, Astrakhan State Medical University, 414000, Bakynskaya, 121, Astrakhan, Russian Federation. E-mail: alfia-imacheva@mail.ru

Azhikova A.K. ORCID 0000–0001–9758–1638

Samotrueva M.A., ORCID 0000–0001–5336–4455

Andreeva Lyudmila A. ORCID 0000–0002–3927–8590


Mysaodov Nikolay F. ORCID 0000–0003–4168–4851

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-265-281

EDN: ZRPYXI

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Иммунопатогенетические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом как критерии ранней иммунодиагностики

М.Ф. Иванов¹  , И.П. Балмасова² , Е.С. Малова³ , Д.Ю. Константинов¹ ¹ Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Российская Федерация² Российский университет медицины, г. Москва, Российская Федерация³ Медицинский университет «Реавиз», г. Самара, Российская Федерация m.f.ivanov@samsmu.ru

Аннотация. *Актуальность.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — природно-очаговая вирусная инфекция с высокой вероятностью тяжелого течения, возможностью летального исхода, длительностью периода восстановления после инфекции, низкой эффективностью терапии и вакцинопрофилактики. На территории Российской Федерации ГЛПС чаще всего вызывается ортохантавирусом Пуумала. *Цель исследования.* Оценка иммунофенотипического состава лимфоцитов и цитокинового профиля в крови пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в сравнении с острыми респираторными вирусными инфекциями и с перспективой разработки иммунологических критериев для ранней диагностики ГЛПС. *Материалы и методы.* Исследованию подвергалась кровь 24 пациентов с верифицированным диагнозом ГЛПС, находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении клиник Самарского медицинского университета и поступивших в первые дни заболевания, 18 пациентов с ОРВИ установленной этиологии, а также 15 здоровых людей. *Результаты и обсуждение.* Анализ результатов фенотипирования лимфоцитов и уровня цитокинов в крови позволил установить, что процентное содержание в крови В-лимфоцитов >12,6 %, цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, экспрессирующих активирующий лектиновый рецептор NKG2D (CD3⁺CD8⁺CD314⁺), >25 %, регуляторных Т-клеток с фенотипами CD3⁺CD4⁺FoxP3⁺ >7,8 % и CD3⁺CD8⁺FoxP3⁺ >9,5 %, а также ИЛ-6 >24 пг/мл, ФНОβ >55 пг/мл, ИЛ-10 <11,3 пг/мл с высокой диагностической значимостью, судя по результатам ROC-анализа, свидетельствует в пользу ГЛПС, но не ОРВИ. Сопоставление результатов исследования с данными литературы подтвердило оригинальность полученных данных по фенотипированию лимфоцитов и позволило развить гипотезу об иммунопатогенетическом значении наблюдаемых отклонений как неизвестном ранее механизме формирования CD8⁺ иммунологической памяти. *Выводы.* Полученные результаты могут использоваться в качестве критериев

© Иванов М.Ф., Балмасова И.П., Малова Е.С., Константинов Д.Ю., 2024

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

ранней иммунодиагностики ГЛПС. Развитие новой гипотезы по механизму формирования CD8⁺ иммунологической памяти может способствовать раскрытию новых потенциальных мишеней для иммунотерапии ГЛПС и созданию новых принципов получения вакцинных препаратов с целью профилактики этого заболевания.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, иммунопатогенез, ранняя иммунодиагностика, иммунофенотипы лимфоцитов, цитокины

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Иванов М.Ф. — анализ полученных данных, написание текста; Балмасова И.П. — концепция и дизайн исследования; Малова Е.С. — анализ полученных данных, подготовка иллюстративного материала; Константинов Д.Ю. — сбор, обработка и анализ материалов. 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. Протокол исследования утвержден этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. Перед началом исследования все участники исследования дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Поступила 03.02.2024. Принята 07.03.2024.

Для цитирования: Иванов М.Ф., Балмасова И.П., Малова Е.С., Константинов Д.Ю. Иммунопатогенетические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом как критерии ранней иммунодиагностики // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 265–281. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–265–281

Immunopathogenic features of hemorrhagic fever with renal syndrome as criteria for early immunodiagnostics

Michail F. Ivanov¹  , Irina P. Balmasova² , Elena S. Malova³ , Dmitriy Yu. Konstantinov¹ 

¹ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

² Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Reaviz Medical University, Samara, Russian Federation

*m.f.ivanov@samsmu.ru

Abstract. Relevance. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is a natural focal viral infection with a high probability of severe course, the possibility of death, a long recovery period after infection, low effectiveness of therapy and vaccine prevention. In the Russian Federation, HFRS is most often caused by the Puumala orthohantavirus. *The aim of the study* — to evaluate the immunophenotypic composition of lymphocytes and cytokine profile in the blood of patients with hemorrhagic fever

with renal syndrome in comparison with acute respiratory viral infections and with the prospect of developing immunological criteria for early diagnosis of HFRS. *Materials and Methods*. There were examined the blood of 24 patients with a verified diagnosis of HFRS who were hospitalized in the infectious diseases department of the Samara Medical University Clinics and admitted in the first days of the disease, 18 patients with acute respiratory viral infections of established etiology, as well as 15 healthy people. *Results and Discussion*. Analysis of the results of lymphocyte phenotyping and cytokine levels in the blood revealed that the percentage of B lymphocytes in the blood was >12.6 %, cytotoxic CD8⁺ T lymphocytes expressing the activating lectin receptor NKG2D (CD3⁺CD8⁺CD314⁺), >25 %, regulatory T cells with CD3⁺CD4⁺FoxP3⁺ phenotypes >7.8 % and CD3⁺CD8⁺FoxP3⁺ >9.5 %, as well as IL-6 >24 pg/ml, TNF β >55 pg/ml, IL-10 <11.3 pg/ml with high diagnostic significance, judging by the results of ROC analysis, indicates in favor of GLPS, but not ARVI. *Conclusion*. The results obtained can be used as criteria for early immunodiagnosis of HFRS. The development of a new hypothesis on the mechanism of CD8⁺ immunological memory formation may contribute to the discovery of new potential targets for HFRS immunotherapy and the creation of new principles for the production of vaccine preparations for the prevention of this disease.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, immunopathogenesis, early immunodiagnostics, immunophenotypes of lymphocytes, cytokines

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

Author contributions. Ivanov M.F. — analysis of the obtained data, writing the text; Balmasova I.P. — concept and design of the study; Malova E.S. — analysis of the data obtained, preparation of illustrative material; Konstantinov D. Yu. — collection, processing and analysis of the materials. All authors have made significant contributions to the concept, research, and manuscript preparation, and have read and approved the final version prior to publication.

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

Ethics approval. The protocol of the study was approved by the Ethics Committee of Samara State Medical University.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. Before starting the study, all participants 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), the processing of personal data and consent to publication.

Received 03.02.2024 Accepted 07.03.2024.

For citation: Ivanov MF, Balmasova IP, Malova ES, Konstantinov DYU. Immunopathogenic features of hemorrhagic fever with renal syndrome as criteria for early immunodiagnostics. *RUDN Journal of Medicine*. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):265–281. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–265–281

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острое вирусное заболевание природно-очагового характера, сопровождающееся развитием лихорадочного, геморрагического синдромов, гемодинамическими нарушениями, а также острым повреждением почек [1]. Возбудители ГЛПС относятся к роду ортохантавирусов, более 28 видов которых причастны к этиологии данной инфекции у человека [2]. Среди них — *Orthohantavirus puumalaense* (ортохантавирус Пуумала), который играет основную роль в структуре

заболеваемости ГЛПС в России и на долю которого приходится 97,7 % случаев этого заболевания [3]. Внимание современных исследователей к ГЛПС обусловлено высокой вероятностью тяжелого течения и возможностью летального исхода заболевания, его природноочаговым характером, затрудняющим эпидемиологическую борьбу с ним, длительностью периода восстановления после инфекции, отсутствием этиотропной терапии, низкой эффективностью вакцинопрофилактики, тенденцией к использованию ортохантавирусов в качестве биологического оружия [3–6].

Источником геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызываемой *Orthohantavirus puumalaense*, для человека чаще всего являются грызуны [7], передача возбудителя человеку обычно происходит при вдыхании пыли, содержащей контактированные вирусом экскременты грызунов [8]. От человека к человеку эта вирусная инфекция не передается, а начальным местом репликации ортохантавируса являются дыхательные пути [3, 9]. ГЛПС имеет циклическое течение и включает несколько клинических периодов: лихорадочный с преобладанием явлений цитокинового шторма, нарушений гемодинамики и геморрагического синдрома продолжительностью от 3-х до 7 дней, олигоурический, протекающий на фоне острого повреждения почек и выраженной олигоурии (6–12 дней), полиурический период, проявляющийся переходом от олигоурии к полиурии (6–14 дней), реконвалесценции продолжительностью до 2-х месяцев и более [5, 8]. В патогенезе заболевания подчеркивается ведущая роль иммунной системы, что связано с очень широким спектром клеточных мишеней для ортохантавирусов, в число которых входят, наряду с эндотелиальными, эпителиальными клетками и тромбоцитами, макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты, нейтрофилы, имеющие непосредственное отношение к развитию иммунного ответа [9].

Давая характеристику особенностям иммунных процессов при ГЛПС, авторы одного из обзоров подчеркивают особое значение в иммунопатогенезе этого заболевания, вызванного ортохантавирусом Пуумала, таких лимфоцитов как натуральные киллеры и CD8⁺ цитотоксические лимфоциты. Отмечается значение для выздоровления при ГЛПС формирования CD8⁺ Т-клеточной памяти, детали механизмов развития которой авторы оценивают как неизвестные. Указывается на значение регуляторных клеток, в том числе CD4⁺, хотя авторы отмечают, что их значительный рост при данном заболевании не зарегистрирован [10]. При этом одним из существенных недостатков в исследовании иммунного статуса при ГЛПС, на наш взгляд, является игнорирование постадийного течения этого заболевания со сменой ведущих патогенетических механизмов,

что требует обязательного учета этого обстоятельства в виде дифференцированного подхода к оценке иммунопатогенеза на разных этапах ГЛПС.

Существуют и другие проблемы, требующие учета специфики заболевания. Несмотря на то, что в диагностике этой инфекции используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР), а также методы серодиагностики (реакция непрямой иммунофлуоресценции или непрямой иммуноферментный анализ), возникает проблема ранней диагностики ГЛПС из-за отсутствия цитопатического эффекта и довольно медленного цикла репликации ортохантавируса Пуумала, что приводит к поздней виремии на 5–10 день после заражения [8, 11] и, следовательно, низкой информативности ПЦР в первые дни заболевания, в то время как диагностически значимая сероконверсия наступает примерно после 5-го дня от начала клинических проявлений [12].

В наших предыдущих публикациях было показано, что уже на ранних этапах ГЛПС возникает целый ряд довольно характерных сдвигов со стороны иммунного статуса, в частности, высокий уровень экспрессии цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8⁺) лектиновых рецепторов С-типа NKG2D, а также довольно значительная и нехарактерная для большинства острых инфекций доля CD4⁺ и CD8⁺ регуляторных Т-клеток среди лимфоцитов крови [13]. Взаимосвязь этих сдвигов (практически не изученных при инфекционных процессах) именно с ортохантавирусной инфекцией нуждается в дополнительных доказательствах, по крайней мере, требует сравнения с другими вирусными инфекциями желательного с тем же (респираторным) механизмом передачи.

В соответствии с этими сведениями целью исследования является оценка иммунофенотипического состава лимфоцитов и цитокинового профиля в крови пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в сравнении с острыми респираторными вирусными инфекциями и с перспективой разработки иммунологических критериев для ранней диагностики ГЛПС.

Материалы и методы

Нами наблюдались пациенты с верифицированным диагнозом геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) среднетяжелого и тяжелого течения, которые проходили лечение в Инфекционном отделении № 1 Клиник Самарского государственного медицинского университета с 2017 по 2022 годы. 24 пациента поступили в стационар на 2–4-й день болезни, то есть находились под наблюдением начиная с лихорадочного периода ГЛПС, они составили основную группу исследования.

Пациенты группы сравнения № 1 на первой неделе заболевания находились в том же стационаре и включали 18 человек, поступивших с подозрением на ГЛПС в период сезонного роста встречаемости этого заболевания (осенне-зимний период). У 7 человек впоследствии методом ПЦР была диагностирована аденовирусная инфекция, у 5 человек — грипп, у 4 больных — риновирусная инфекция, у 2 пациентов — респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Основанием для включения этих больных в группу сравнения послужила вирусная природа заболевания при аэрогенном пути заражения (ОРВИ), а также наличие клинических и лабораторных признаков лихорадочного и общетоксического инфекционного синдрома среднетяжелого и тяжелого течения, что и определяло возможность их сопоставления с ГЛПС.

Группа сравнения № 2 состояла из 15 клинически здоровых доноров крови Самарской областной клинической станции переливания крови.

От всех обследованных лиц получено информированное согласие на участие в исследовании, а программа исследований одобрена на заседании этического комитета Самарского государственного медицинского университета (протокол № 204 от 11.12.2019).

Все три группы примерно соответствовали друг другу по полу и возрасту. Во всех группах преобладали женщины, на их долю в основной группе приходилось 62,5 %, в группе сравнения № 1 — 67 %, в группе сравнения № 2 — 60 %, а средний возраст составлял соответственно $42,2 \pm 12,1$ лет, $43,4 \pm 11,2$ лет, $40,6 \pm 14,9$ лет.

У всех пациентов, вошедших в исследование, осуществлялось фенотипирование лимфоцитов на 2–5-й день от начала заболевания, а в группе сравнения № 2 — по мере обращения. Фенотипическое исследование лимфоцитов проводилось методом проточной цитофлуориметрии с использованием цитофлуориметра BD FACSCanto II (Becton Dickinson, США) после автоматизированной пробоподготовки цельной крови с помощью станции автоматической пробоподготовки BD FACS Sample Prep Assistant II (Becton Dickinson, США) в соответствии с инструкцией по применению приборов и моноклональных антител.

Было проведено изучение абсолютного и относительного числа клеток среди лимфоцитов (CD45⁺) крови следующих фенотипов: CD19⁺ (В-лимфоциты); CD3⁺ (Т-лимфоциты); CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперы); CD3⁺CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты, или ЦТЛ); CD3⁺CD4⁺FoxP3⁺ (CD4⁺ регуляторные Т-клетки); CD3⁺CD8⁺FoxP3⁺ (CD8⁺ регуляторные Т-клетки); CD3⁺CD56⁺ (НКТ-подобные клетки); CD3-CD16⁺CD56⁺ (натуральные киллеры, или НК); CD3⁺CD25⁺ (Т-лимфоциты, экспрессирующие рецептор активации CD25); CD3⁺CD8⁺CD314⁺ (ЦТЛ, экспрессирующие рецептор активации NKG2D); CD16⁺CD56⁺CD314⁺ (НК, экспрессирующие рецептор активации NKG2D).

Для определения перечисленных показателей использовались меченные моноклональные антитела (МКАТ) производства BD Biosciences (США). Расчет абсолютных величин показателей проводился по формуле:

$$\text{Число клеток} = \frac{\% \text{ клеток от общего числа лимфоцитов} * \text{число лимфоцитов (109/л)}}{100 \%}$$

Так же проводилось исследование уровней интерлейкинов (ИЛ)-4, -1β, -6, -10, -12, факторов некроза опухолей α и β (ФНОα и ФНОβ), интерферона γ (ИФНγ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием планшетного фотометра «OPSYS MR» фирмы «THERMOLABSYSTEMS» (Финляндия) в соответствии с инструкцией по применению аппаратуры и комплектов соответствующих моноклональных антител производства Вектор Бест (Россия).

Статистическая обработка данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23). Использовались методы дескриптивной и сравнительной непараметрической статистики, корреляционный анализ, рассчитывался 95 % доверительный интервал показателей. Соотношение чувствительности и специфичности тестов устанавливалось методом линейной регрессии с построением ROC-кривой и расчетом площади под кривой — AUC.

Результаты и обсуждение

Для реализации поставленной цели проводился анализ содержания в крови лимфоцитов всех намеченных фенотипов у 24 пациентов ГЛПС в лихорадочный период (первые 2–5 дней от начала заболевания) в сравнении с пациентами с острой респираторной вирусной инфекцией в этот же период от начала заболевания (18 человек).

Предварительное определение общего содержания лейкоцитов в крови больных ГЛПС и ОРВИ показало их статистически значимое ($p < 0,05$) превышение показателей у здоровых людей ($6,9 \pm 1,9 * 10^6$ клеток/л) при соответствии этих данных в обеих группах пациентов с вирусными инфекциями (соответственно $11,4 \pm 4,8 * 10^6$ клеток/л и $10,5 \pm 2,7 * 10^6$ клеток/л, $p = 0,697$). Определение процента лимфоцитов среди лейкоцитов крови выявило достоверное снижение этого показателя в группах ГЛПС ($16,4 \pm 5,2$ %) и ОРВИ ($18,9 \pm 8,1$ %) по сравнению с группой здоровых людей ($29,0 \pm 5,7$ %), в то время как между собой

данные по группам вирусных инфекций статистически значимо не различались ($p = 0,211$).

Эти данные позволили при выявлении фенотипических различий лимфоцитов по группам исследования ограничиться анализом только относительных, но не абсолютных величин. Результаты такого анализа представлены в таблице 1. Статистический анализ в связи с отсутствием нормального распределения данных осуществлялся методами непараметрической статистики с использованием критерия Манна-Уитни, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценивая перечень наблюдаемых сдвигов со стороны фенотипического состава лимфоцитов при сравнении групп ГЛПС и ОРВИ, следует подчеркнуть, что среди этих сдвигов отчетливо преобладают не столько базовые показатели иммунограмм, сколько набор тех оригинальных фенотипов, что были введены нами для оценки фенотипического профиля лимфоцитов в данном исследовании.

Среди сдвигов со стороны фенотипов лимфоцитов, широко тестируемых в составе базовых иммунограмм и выявляющих достоверные различия между группами ГЛПС и ОРВИ, в данном исследовании следует отметить рост доли В-лимфоцитов в обеих группах вирусных инфекций, более выраженный при ГЛПС, а также максимальное нарастание процента натуральных киллеров при ОРВИ и менее значительный рост при ГЛПС, хотя сравнение по всем трем группам исследования носят статистически достоверный характер.

Таблица 1

Относительное содержание в крови лимфоцитов разных фенотипов на ранних этапах ГЛПС и в группах сравнения

Фенотипические показатели лимфоцитов (%)	Медиана (минимум; максимум)			P ₁ P ₂ P ₃
	Пациенты с ГЛПС, n = 24	Пациенты с ОРВИ, (группа сравнения 1) n = 18	Здоровые люди (группа сравнения 2) n = 15	
В-лимфоциты, CD19 ⁺	13,6 (5,0; 25,0)	11,3 (6,9; 17,4)	10,5 (2,5; 15,7)	0,039* 0,044* 0,046*
Т-лимфоциты, CD3 ⁺	68,0 (49,7; 87,0)	73,5 (52,0; 89,5)	75,0 (62,0; 87,0)	0,338 0,053 0,881

Окончание табл. 1

Фенотипические показатели лимфоцитов (%)	Медиана (минимум; максимум)			P ₁ P ₂ P ₃
	Пациенты с ГЛПС, n = 24	Пациенты с ОРВИ, (группа сравнения 1) n = 18	Здоровые люди (группа сравнения 2) n = 15	
Активированные Т-лимфоциты, CD3 ⁺ CD25 ⁺	4,8 (1,1; 27,0)	4,0 (1,6; 7,4)	7,5 (2,6; 7,8)	0,026* 0,164 0,707
Т-хелперы, CD3 ⁺ CD4 ⁺	36,8 (16,0; 67,0)	40,0 (20,5; 61,2)	41,0 (14,0; 57,0)	0,737 0,289 0,858
Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), CD3 ⁺ CD8 ⁺	26,0 (10,4; 78,0)	28,3 (13,3; 37,5)	28,0 (16,0; 71,0)	0,950 0,754 0,929
NKG2D ⁺ ЦТЛ, CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD314 ⁺	30,6 (8,3; 58,9)	21,8 (10,2; 31,5)	12,6 (9,6; 27,0)	0,031* <0,001*** 0,003**
CD4 ⁺ регуляторные Т-клетки, CD3 ⁺ CD4 ⁺ FoxP3 ⁺	10,7 (4,9; 16,3)	7,7 (5,0; 18,0)	3,05 (2,3; 8,1)	0,034* <0,001*** 0,044*
CD8 ⁺ регуляторные Т-клетки, CD3 ⁺ CD8 ⁺ FoxP3 ⁺	13,0 (3,5; 23,9)	7,3 (6,2; 23,0)	0,45 (0,1; 4,4)	0,008** <0,001*** 0,001**
НКТ-подобные клетки, CD3 ⁺ CD56 ⁺	4,7 (1,5; 30,6)	5,0 (2,3; 20,0)	3,4 (2,3; 5,0)	0,231 0,169 0,233
Натуральные киллеры (НК), CD16 ⁺ CD56 ⁺	17,0 (7,7; 53,0)	21,5 (4,0; 34,4)	12,9 (9,5; 27,7)	0,022* 0,001** 0,049*
NKG2D ⁺ НК, CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD314 ⁺	6,7 (1,0; 16,3)	10,4 (1,0; 15,0)	9,6 (7,7; 21,6)	0,068 0,118 0,254

Примечание: n – количество человек в группе; p₁ – вероятность различий показателей в группах ГЛПС и здоровых людей; p₂ – вероятность различий показателей в группах ОРВИ и здоровых людей; p₃ – вероятность различий показателей в группах ГЛПС и ОРВИ; достоверность различий по критерию Манна-Уитни: * при p < 0,05, ** при p < 0,01, *** при p < 0,001.

Table 1

Relative blood abundance of different phenotypic lymphocytes in the early stages of HFRS and in comparison groups

Lymphocyte phenotypic parameters (%)	Median (minimum; maximum)			P ₁ P ₂ P ₃
	HFRS patients n = 24	ARVI patients (comparison group 1) n = 18	Healthy people (comparison group 2) n = 15	
B cells, CD19 ⁺	13.6 (5.0; 25.0)	11.3 (6.9; 17.4)	10.5 (2.5; 15.7)	0.039* 0.044* 0.046*
T cells, CD3 ⁺	68.0 (49.7; 87.0)	73.5 (52.0; 89.5)	75.0 (62.0; 87.0)	0.338 0.053 0.881
Activated T cells, CD3 ⁺ CD25 ⁺	4.8 (1.1; 27.0)	4.0 (1.6; 7.4)	7.5 (2.6; 7.8)	0.026* 0.164 0.707
T helper cells, CD3 ⁺ CD4 ⁺	36.8 (16.0; 67.0)	40.0 (20.5; 61.2)	41.0 (14.0; 57.0)	0.737 0.289 0.858
Cytotoxic T-lymphocytes (CTLs), CD3 ⁺ CD8 ⁺	26.0 (10.4; 78.0)	28.3 (13.3; 37.5)	28.0 (16.0; 71.0)	0.950 0.754 0.929

End of the table 1

Lymphocyte phenotypic parameters (%)	Median (minimum; maximum)			p ₁ p ₂ p ₃
	HFRS patients n = 24	ARVI patients (comparison group 1) n = 18	Healthy people (comparison group 2) n = 15	
NKG2D+ CTLs, CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD314 ⁺	30.6 (8.3; 58.9)	21.8 (10.2; 31.5)	12.6 (9.6; 27.0)	0.031* <0.001*** 0.003**
CD4 ⁺ regulatory T cells, CD3 ⁺ CD4 ⁺ FoxP3 ⁺	10.7 (4.9; 16.3)	7.7 (5.0; 18.0)	3.05 (2.3; 8.1)	0.034* <0.001*** 0.044*
CD8 ⁺ regulatory T cells, CD3 ⁺ CD8 ⁺ FoxP3 ⁺	13.0 (3.5; 23.9)	7.3 (6.2; 23.0)	0.45 (0.1; 4.4)	0.008** <0.001*** 0.001**
NKT-like cells, CD3 ⁺ CD56 ⁺	4.7 (1.5; 30.6)	5.0 (2.3; 20.0)	3.4 (2.3; 5.0)	0.231 0.169 0.233
Natural killer cells (NK), CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺	17.0 (7.7; 53.0)	21.5 (4.0; 34.4)	12.9 (9.5; 27.7)	0.022* 0.001** 0.049*
NKG2D ⁺ NK, CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD314 ⁺	6.7 (1.0; 16.3)	10.4 (1.0; 15.0)	9.6 (7.7; 21.6)	0.068 0.118 0.254

Note: n – the number of persons in the group; p₁ – probability of differences in HFRS and healthy people groups; p₂ – probability of differences in ARVI and healthy people groups; p₃ – probability of differences in HFRS and ARVI groups; significance of Mann-Whitney differences: * at p<0.05, ** at p<0.01, *** at p < 0.001.

Для оценки критериального и прогностического значения выявленной категории сдвигов проводилось определение 95 %-х доверительных интервалов указанных показателей и построение ROC-кривых (рис. 1).

Как следует из рисунка 1, 95%-й доверительный интервал процентного содержания В-лимфоцитов в крови при величине выше 12,6 % свидетельствует о принадлежности пациента к группе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Построение ROC-кривой показывает, что этот скрининговый тест имеет высокое прогностическое значение, поскольку площадь под ROC-кривой (AUC) составляет в данном случае 0,878, то есть выше 0,8, что в случае клинических исследований следует оценивать именно таким образом [14].

При тестировании натуральных киллеров ситуация иная. 95%-й доверительный интервал для ГЛПС занимает промежуточное положение между двумя группами сравнения (группой ОРВИ и группой клинически здоровых людей). В результате при построении ROC-кривой AUC составляет всего 0,454, то есть данный скрининговый тест прогностического значения вообще не имеет.

Что касается остальных показателей, использованных для оценки фенотипического профиля ГЛПС на самых ранних стадиях инфекционного процесса впервые, то к ним относились NKG2D⁺ цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺CD314⁺) и регуляторные Т-клетки с фенотипами CD3⁺CD4⁺FoxP3⁺ и CD3⁺CD8⁺FoxP3⁺. Результаты анализа прогностического значения этих лимфоцитов представлены на рис. 2.

Графики показывают, что все три показателя обладают очень высокой прогностической значимостью, поскольку площадь под ROC-кривой (AUC) имела значения выше 0,8.

Например, относительное число цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих активирующий лектиновый рецептор NKG2D, в крови при значениях выше 25 % с высокой прогностической значимостью (AUC = 0,863) и при наличии соответствующих клинических проявлений позволяло предположить наличие у пациента геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Аналогичное предположение позволяли сделать значения процентного содержания среди лимфоцитов крови CD4⁺ регуляторных Т-клеток выше 7,8 % (AUC = 0,963), а также CD8⁺ регуляторных Т-клеток выше 9,5 % (AUC = 0,899).

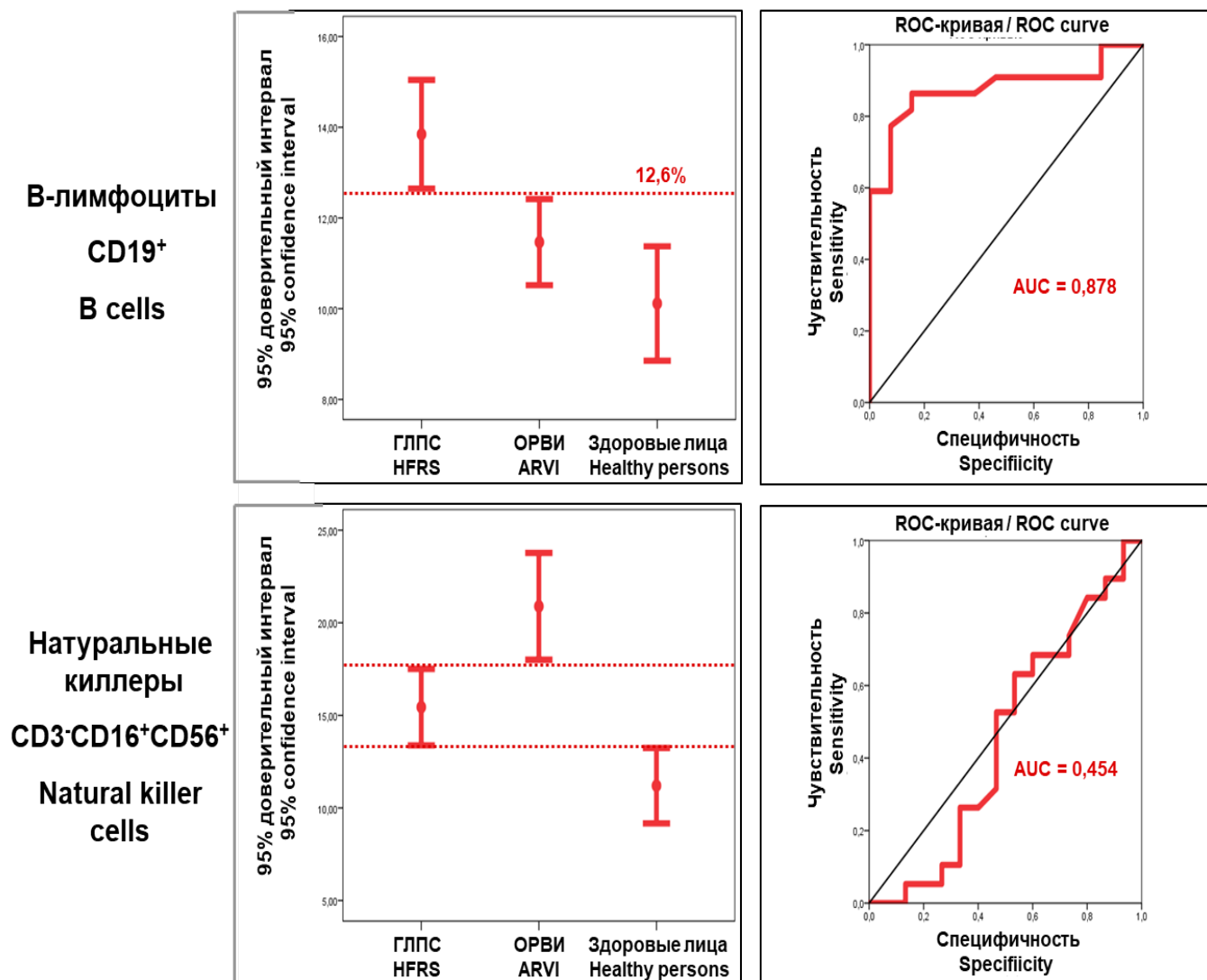


Рис. 1. 95 % доверительные интервалы процентов В-лимфоцитов и натуральных киллеров среди лимфоцитов крови в группах исследования и ROC-кривые их прогностического значения

Fig. 1. 95 % confidence intervals of B cell and natural killer cell percentages among blood lymphocytes in the study groups and ROC curves of their prognostic value

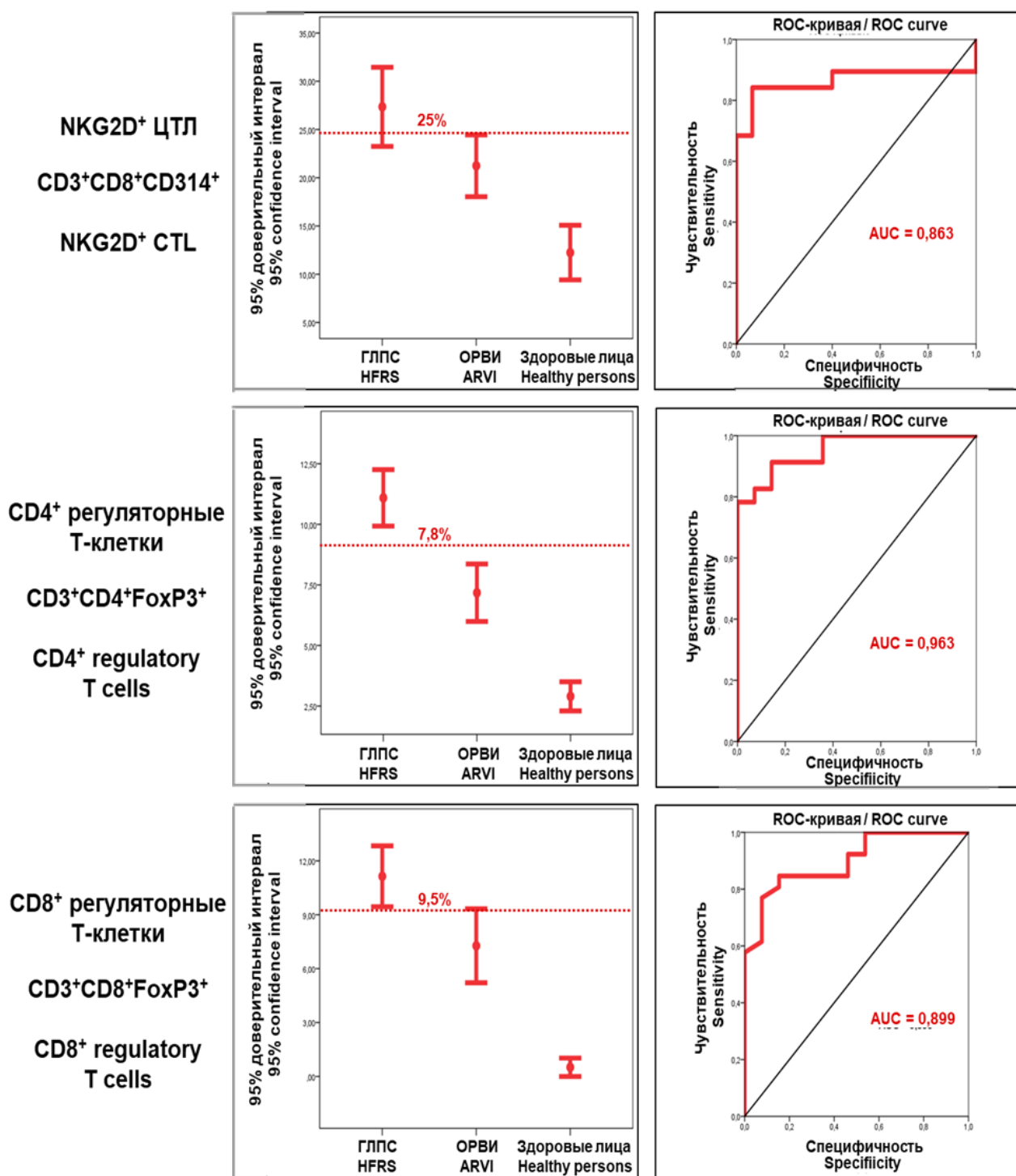


Рис. 2. 95 % доверительные интервалы процентов NKG2⁺ ЦТЛ, CD4⁺ и CD8⁺ регуляторных Т-клеток среди лимфоцитов крови в группах исследования и ROC-кривые их прогностического значения

Fig. 2. 95 % confidence intervals of NKG2⁺ CTL, CD4⁺ and CD8⁺ regulatory T cell percentages among blood lymphocytes in the study groups and ROC curves of their prognostic value

Для более точной расшифровки механизма участия названных клеток в патогенезе ранних стадий ГЛПС проводился анализ уровней цитокинов провоспалительного и противовоспалительного действия в первые 2–5 дней развития ГЛПС, результаты которого представлены в таблице 2.

Таблица 2

Уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови на ранних этапах ГЛПС и в группах сравнения

Тестируемые цитокины (пг/мл)	Медиана (минимум; максимум)			p ₁ p ₂ p ₃
	Пациенты с ГЛПС n = 24	Пациенты с ОРВИ (группа сравнения 1) n = 18	Здоровые люди (группа сравнения 2) n = 15	
ИЛ-4	1,5 (1,5; 1,8)	2,0 (1,6; 2,8)	2,2 (1,3; 4,2)	0,002** 0,284 0,013*
ИЛ-12	12,1 (10,9; 13,7)	12,0 (9,5; 12,7)	9,1 (7,8; 14,4)	0,036* 0,041* 0,918
ИФН γ	86,5 (72,2; 101,0)	81,4 (76,1; 119,7)	40,8 (27,5; 51,5)	<0,001*** 0,004** 0,703
ИЛ-1 β	2,4 (2,0; 2,9)	2,6 (2,1; 3,0)	3,8 (2,50; 5,2)	0,003** 0,008** 0,237
ИЛ-6	25,9 (20,0; 32,3)	20,6 (16,2; 28,0)	6,2 (2,7; 9,2)	<0,001*** 0,003** 0,047*
ФНО α	3,0 (2,7; 3,9)	2,9 (2,60; 3,4)	2,0 (0,8; 2,8)	0,021* 0,043* 0,513
ФНО β	52,3 (48,0; 82,1)	48,4 (45,1; 55,6)	1,4 (0,6; 2,9)	<0,001*** <0,001*** 0,041*
ИЛ-10	14,8 (11,2; 40,5)	9,0 (7,5; 25,2)	6,8 (3,4; 9,1)	<0,001*** 0,005** 0,026*

Примечание: n – количество человек в группе; p₁ – вероятность различий показателей в группах ГЛПС и здоровых людей; p₂ – вероятность различий показателей в группах ОРВИ и здоровых людей; p₃ – вероятность различий показателей в группах ГЛПС и ОРВИ; достоверность различий по критерию Манна-Уитни: * при p < 0,05, ** при p < 0,01, *** при p < 0,001.

Как следует из таблицы 2, статистически достоверные сдвиги у пациентов с ГЛПС и с ОРВИ по сравнению с группой здоровых людей демонстрируют практически все тестируемые цитокины, кроме ИЛ-4 у больных ОРВИ. Однако различия между показателями в группах ГЛПС и ОРВИ отмечены только для 3 цитокинов — ИЛ-6, ФНО β , ИЛ-10.

Table 2

Serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the early stages of HFRS and in comparison groups

Cytokines tested (pg/mL)	Median (minimum; maximum)			p ₁ p ₂ p ₃
	HFRS patients n = 24	ARVI patients (comparison group 1) n = 18	Healthy people (comparison group 2) n = 15	
IL-4	1,5 (1,5; 1,8)	2,0 (1,6; 2,8)	2,2 (1,3; 4,2)	0,002** 0,284 0,053
IL-12	12,1 (10,9; 13,7)	12,0 (9,5; 12,7)	9,1 (7,8; 14,4)	0,036* 0,041* 0,918
IFN γ	86,5 (72,2; 101,0)	81,4 (76,1; 119,7)	40,8 (27,5; 51,5)	<0,001*** 0,004** 0,703
IL-1 β	2,4 (2,0; 2,9)	2,6 (2,1; 3,0)	3,8 (2,50; 5,2)	0,003** 0,008** 0,237
IL-6	25,9 (20,0; 32,3)	20,6 (16,2; 28,0)	6,2 (2,7; 9,2)	<0,001*** 0,003** 0,047*
TNF α	3,0 (2,7; 3,9)	2,9 (2,60; 3,4)	2,0 (0,8; 2,8)	0,021* 0,043* 0,513
TNF β	52,3 (48,0; 82,1)	48,4 (45,1; 55,6)	1,4 (0,6; 2,9)	<0,001*** <0,001*** 0,041*
IL-10	14,8 (11,2; 40,5)	9,0 (7,5; 25,2)	6,8 (3,4; 9,1)	<0,001*** 0,005** 0,026*

Note: n – the number of persons in the group; p₁ – probability of differences in HFRS and healthy people groups; p₂ – probability of differences in ARVI and healthy people groups; p₃ – probability of differences in HFRS and ARVI groups; significance of Mann-Whitney differences: * at p<0.05, ** at p<0.01, *** at p<0.001.

Для оценки прогностического значения более выраженного роста уровней этих цитокинов у пациентов с ГЛПС был проведен анализ их 95 %-х доверительных интервалов и выполнено построение ROC-кривых (рис. 3).

Как следует из рисунка 3, уровни всех трех информативных цитокинов показали довольно

высокую прогностическую значимость. Так, в пользу ГЛПС на самых начальных этапах заболевания свидетельствовали уровень ИЛ-6 в сыворотке крови выше 24 пг/мл (AUC = 0,903), уровень ФНО β выше 55 пг/мл (AUC = 0,818), уровень ИЛ-10 выше 11,3 пг/мл (AUC = 0,982).

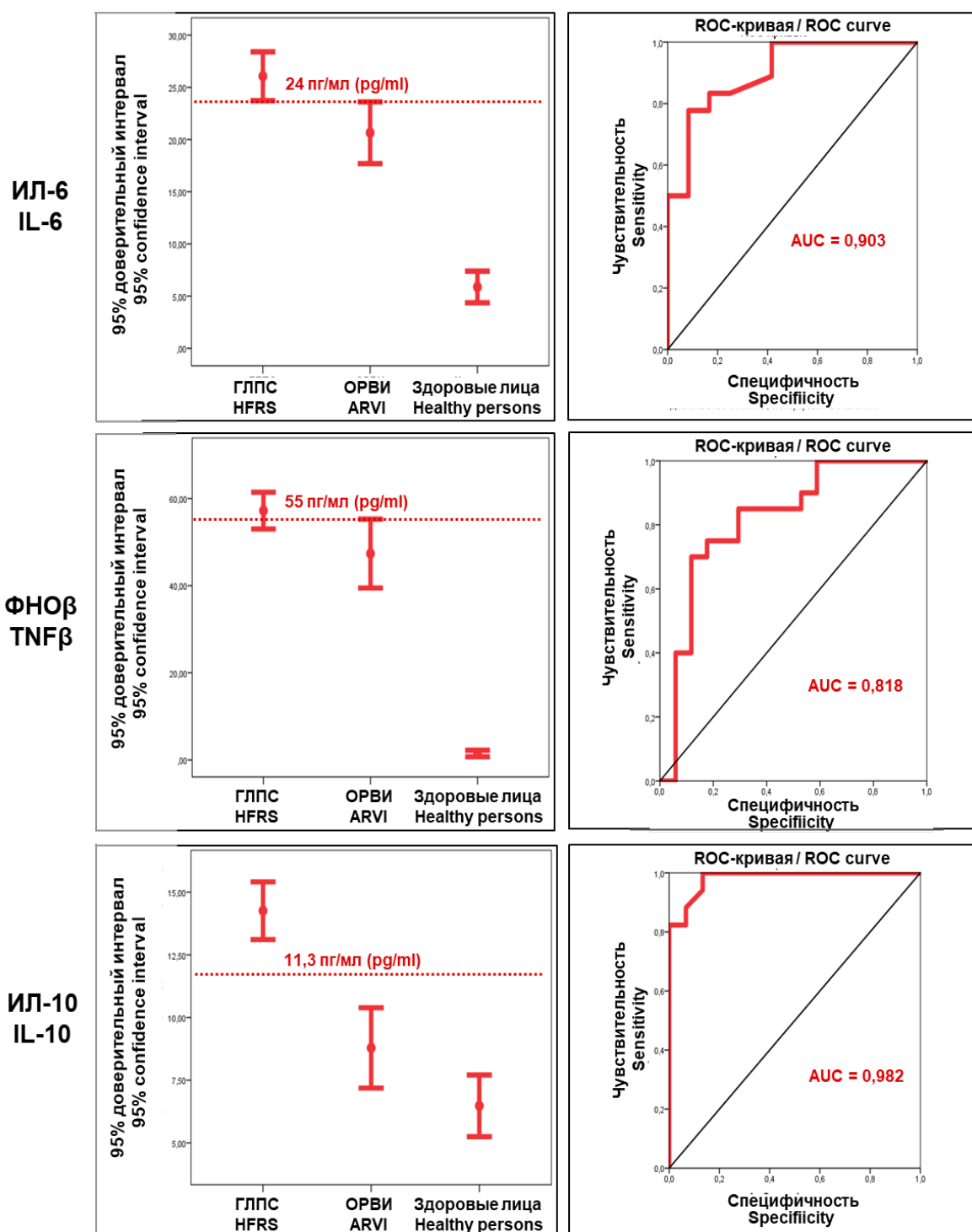


Рис. 3. 95 % доверительные интервалы уровней ИЛ-6, ФНОβ, ИЛ-10 (пг/мл) в сыворотке крови в группах исследования и ROC-кривые их прогностического значения

Fig. 3. 95 % confidence intervals of IL-6, TNFβ, IL-10 levels (pg/ml) in the serums of study group patients and ROC curves of their prognostic value

Далее определялись корреляционные связи между информативными показателями, относящимися к фенотипическим характеристикам лимфоцитов

и цитокинового профиля в крови, на ранних этапах ГЛПС и ОРВИ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (рис. 4).

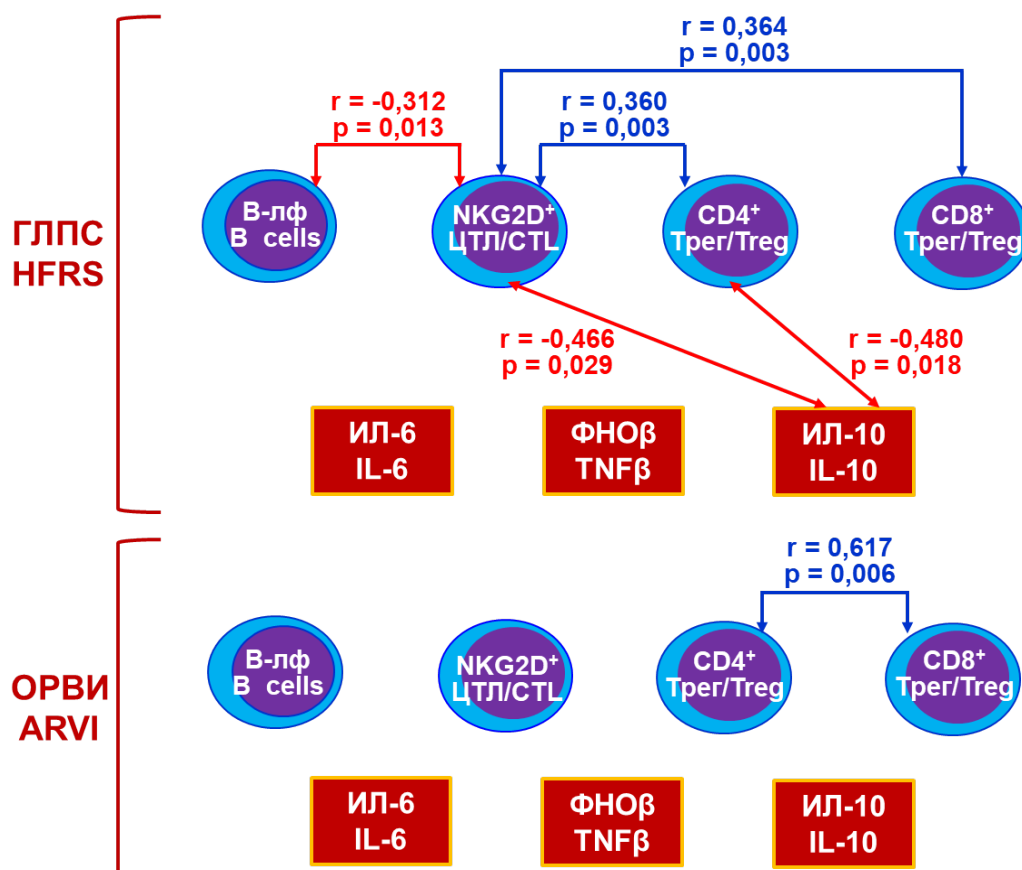


Рис. 4. Достоверные корреляции между информативными иммунологическими признаками при ГЛПС на ранних этапах заболевания и в группе сравнения (ОРВИ)

Fig. 4. Significant correlations between informative immunological signs in the early stages of HFRS and in the comparison group (ARVI)

Как следует из рисунка, показатели, проявившие информативность при ГЛПС, формировали целый ряд статистически значимых корреляций при данном заболевании, чего практически не наблюдалось в группе сравнения — при острых респираторных вирусных инфекциях.

При ГЛПС основным участником почти всех выявленных корреляционных пар служили NKG2D+ цитотоксические Т-лимфоциты, которые были связаны со всеми другими информативными фенотипами, а также с противовоспалительным цитокином

ИЛ-10: с В-лимфоцитами и ИЛ-10 отрицательной корреляцией, а с регуляторными клетками CD4+ и CD8+ положительной корреляцией. Кроме того, ИЛ-10 отрицательно коррелировал с числом CD4+ регуляторных Т-клеток. Ничего подобного не отмечалось при ОРВИ, при этой группе вирусных инфекций регистрировалась только одна положительная корреляция — между CD4+ и CD8+ регуляторными Т-клетками, что довольно естественно.

По результатам, полученным в процессе данного исследования, специального обсуждения заслужи-

вает вопрос о том, насколько патогномичными и патогенетически оправданными для ГЛПС являются прежде всего установленные на ранних стадиях инфекционного процесса сдвиги со стороны таких фенотипов лимфоцитов как рост числа В-лимфоцитов, NKG2D⁺ ЦТЛ, CD4⁺ и CD8⁺ регуляторных Т-клеток.

Проблема сравнительной оценки полученных нами данных с результатами исследований ГЛПС другими авторами осложняется ограниченным распространением этого заболевания только в эндемичных природных очагах, а также, как правило, отсутствием дифференцированного подхода к характеристике иммунопатогенеза ГЛПС в зависимости от стадии инфекционного процесса. В связи с этим следует отметить выраженную ограниченность публикаций, посвященных особенностям иммунопатогенеза на начальных этапах ГЛПС.

Так, в общей характеристике иммунопатогенеза ГЛПС подчеркивается, что данная инфекция сопровождается довольно ранней выработкой антител В-лимфоцитами (начиная с 3–5-го дня заболевания), что отмечено и в наших исследованиях, и приводит к чрезмерной иммунной реактивности, включая массивные цитокиновые реакции и активацию цитотоксических лимфоцитов [14]. На начальных этапах заболевания отмечается роль в диссеминации возбудителя из места проникновения через слизистую оболочку бронхов с активным участием моноцитов и плазмацитоидных дендритных клеток (пДК) с их способностью к индукции гуморального иммунного ответа [15]. Известно, что во время острых инфекций пДК обычно продуцируют высокие уровни интерферонов I типа. Однако поражение этих клеток ортохантавирусами нарушает их функции, что способствует распространению возбудителей во время острой фазы ГЛПС, а также развитию иммунных реакций по клеточному типу, в первую очередь, с участием CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов [15, 16]. Особенно подчеркивается, что наиболее сильный ответ со стороны CD8⁺ Т-клеток наблюдается во время острой фазы [17], однако при всем обилии сведений о ведущей роли этих клеток

в ответ на ортохантавирусную инфекцию в доступной литературе мы не обнаружили сведений о роли NKG2D-зависимого механизма активации ЦТЛ при ГЛПС и его патогенетическом значении, которое мы в своих работах трактуем с позиций раннего формирования иммунологической памяти, обеспечивающего исключительно острое течение данного инфекционного процесса [12].

Отмечен рост числа регуляторных Т-клеток (Трег, FoxP3⁺) с их иммуносупрессорной активностью при ГЛПС [18]. Это явление имеет неоднозначное трактование. Существует такое объяснение, что причина высоких значений Трег кроется в обследовании лиц из эндемичных регионов, ранее уже сталкивавшихся с ортохантавирусами [19]. Некоторые авторы придают этой особенности иммунного реагирования на ортохантавирусы как фактору, снижающему воспалительно-деструктивные процессы при ГЛПС [5], в то же время есть точка зрения, что именно рост числа FoxP3⁺ Т-лимфоцитов (Трег) определяет тяжесть течения ортохантавирусной инфекции, при этом отмечен рост как CD4⁺, так и CD8⁺ Трег [20]. Есть сведения о том, что Трег выполняют особую функцию в защитных реакциях на повреждение, восстановление и поддержание тканей [21]. В то же время мы не встретили сведений о том, что нарастание числа этих клеток наблюдается при ГЛПС уже в первые дни инфекционного процесса, а также указаний на возможную положительную корреляционную связь этих клеток с NKG2D⁺ ЦТЛ.

Что касается сопутствующих системных воспалительных реакций, то, как отмечено и в наших исследованиях, рост ИЛ-6 и ФНО в крови, а также в моче еще в лихорадочный период широко обсуждается в литературе, при этом ассоциируется как с размножением ортохантавирусов в эндотелии сосудов, так и с нарушением функции почек [22]. Отмечается также зарегистрированное и нами значительное повышение в крови уровня ИЛ-10 на ранних стадиях заболевания, патогенетическое значение которого оценивается с позиций его прогностического значения при тяжелом течении ГЛПС [22].

Выводы

1. Развитие геморрагической лихорадки с почечным синдромом уже на самых ранних этапах заболевания сопровождается особым набором иммунологических сдвигов, касающихся корреляционно связанных между собой фенотипических характеристик лимфоцитов и особенностей цитокинового профиля крови.

2. По выраженности наблюдаемых иммунологических изменений ГЛПС статистически достоверно отличается от других вирусных инфекций (ОРВИ) с примерно схожим механизмом заражения.

3. В диагностически значимые критерии ранней диагностики ГЛПС входит рост содержания в крови цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), экспрессирующих активировавший лектиновый рецептор NKG2D (>25 %), регуляторных CD4⁺ (>7,8 %) и CD8⁺ (>9,5 %) Т-клеток, В-лимфоцитов (>12,6 %), интерлейкина-10 (>11,3 пг/мл), а также интерлейкина-6 (>24 пг/мл) и фактора некроза опухоли β (>55 пг/мл).

4. Ключевое патогенетическое значение роста CD3⁺CD8⁺CD314⁺ ЦТЛ при ГЛПС создает перспективу раскрытия новых мишеней для иммунотерапии ГЛПС и разработки новых принципов получения вакцинных препаратов с целью профилактики этого заболевания.

References/Библиографический список

1. Borodina ZhI, Tsarenko OE, Monakhov KM, Bagautdinova LI. Hemorrhagic fever with renal syndrome — a problem of modernity. *Archive of Internal Medicine*, 2019;6:419–427. doi: 10.20514/2226–6704–2019–9–6–419–427. (In Russian). [Бородина Ж.И., Царенко О.Е., Монахов К.М., Багаутдинова Л.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — проблема современности. Архив внутренней медицины. 2019. (6): 419–427].

2. Avsic-Zupanc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019;21S:6–16. doi: 10.1111/1469–0691.12291

3. Tkachenko E, Kurashova S, Balkina A, Ivanov A, Egorova M, Leonovich O, Popova Yu, Teodorovich R, Belyakova A, Tkachenko P, Trankvilevsky D, Blinova E, Ishmukhametov A, Dzagurova T. Cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia during 2000–2022. *Viruses*. 2023;15(7):1537. doi: 10.3390/v15071537

4. Supotnitskiy MV. Viral hemorrhagic fevers. In: Biological War. Introduction to the Epidemiology of Artificial Epidemic Processes and Biological Lesions. Moscow: Chair, Russian Panorama. 2013:887–927. (In Russian). [Супотницкий М.В. Вирусные геморрагические лихорадки / В кн.: Биологическая война. Введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и биологических поражений. М: Кафедра, Русская панорама. 2013. 887–927].

5. Jiang H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:1–14. doi: 10.3389/fcimb.2016.00001

6. Liu R, Ma H, Shu J, Zhang Q, Han M, Liu Z, Jin X, Zhang F, Wu X. Vaccines and Therapeutics Against Hantaviruses. *Front Microbiol*. 2020;10:2989. doi: 10.3389/fmicb.2019.02989

7. Guterres A, de Oliveira CR, Fernandes J, de Lemos RSE. The mystery of the phylogeographic structural pattern in rodent-borne hantaviruses. *Mol Phylogenet Evol*. 2019;136:35–43. doi: 10.1016/j.ympev.2019.03.020

8. Morozov VG, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Tkachenko EA. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Infectious diseases*. 2017;(5):156–161. doi: 10.21518/2079–701x-2017–5–156–161. (In Russian). [Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. Инфекционные болезни. 2017. (5): 156–161].

9. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:13937–13955. doi: 10.4414/sm.w.2014.13937

10. Klingström J, Smed-Sörensen A, Maleki KT, Solà-Riera C, Ahlm C, Björkström NK, Ljunggren HG. Innate and adaptive immune responses against human Puumala virus infection: immunopathogenesis and suggestions for novel treatment strategies for severe hantavirus-associated syndromes. *J Intern Med*. 2019;285(5):510–523. doi: 10.1111/joim.12876

11. Terajima M, Hendershot 3rd, JD, Kariwa H, Koster FT, Hjelle B, Goade D, DeFronzo MC, Ennis FA. High levels of viremia in patients with the hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis*. 1999;180(6):2030–2034. doi: 10.1086/315153

12. Vereta LA, Elisova TD, Voronkova GM, Mzhelskaya TV. Method of early diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Patent RU 2683955*, publ. 2019–04–03. (In Russian). [Верета Л.А., Елисова Т.Д., Воронкова Г.М., Мжельская Т.В. Способ ранней диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Патент РФ 2683955, опубл. 03.04.2019].

13. Ivanov MF, Balmasova IP, Zhestkov AV, Konstantinov DY, Malova ES. Expression of NKG2D by cytotoxic T-lymphocytes as a possible mechanism of immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Immunologiya*. 2023;44(1):93–102. doi: 10.33029/0206–4952–2023–43–1–93–102. (In Russian). [Иванов М.Ф., Балмасова И.П., Жестков А.В., Константинов Д.Ю., Малова Е.С. Экспрессия NKG2D цитотоксическими Т-лимфоцитами как возможный механизм иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Иммунология. 2023. 44(1): 93–102].

14. Habibzadeh F, Habibzadeh P, Yadollahie M. On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results. *Biochem Med (Zagreb)*. 2016;26(3):297–307. doi: 10.11613/BM.2016.034

15. Scholz S, Baharom F, Rankin G, Maleki KT, Gupta S, Vangeti S, Pourazar J, Discacciati A, Höijer J, Bottai M, Björkström NK, Rasmuson J, Evander M, Blomberg A, Ljunggren H-G, Klingström J, Ahlm C, Smed-Sörensen A. Human hantavirus infection elicits

pronounced redistribution of mononuclear phagocytes in peripheral blood and airways. *PLoS Pathog.* 2017;13(6): e1006462. doi: 10.1371/journal.ppat.1006462

16. Stoltz M, Ahlm C, Lundkvist A, Klingström J. Lambda interferon (IFN- λ) in serum is decreased in hantavirus-infected patients, and in vitro-established infection is insensitive to treatment with all IFNs and inhibits IFN- γ -induced nitric oxide production. *J Virol.* 2007;81(16):8685–8691. doi: 10.1128/JVI.00415–07

17. Linderholm M, Ahlm C, Settergren B, Waage A, Tärnvik A. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)- α , soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6, and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis.* 1996;173(1):38–43. doi: 10.1093/infdis/173.1.38

18. Flippe L, Bézie S, Anegon I, Guillonneau C. Future prospects for CD8⁺ regulatory T cells in immune tolerance. *Immunol Rev.* 2019;292(1):209–224. doi: 10.1111/imr.12812

19. Maes P, Clement J, Groeneveld PH, Colson P, Huizinga TWJ, van Ranst M. Tumor necrosis factor- α genetic predisposing factors can

influence clinical severity in nephropathia epidemica. *Viral Immunol.* 2006;19(3):558–564. doi: 10.1089/vim.2006.19.558

20. Koivula TT, Tuulasvaara A, Hetemäki L, Mäkelä SM, Mustonen J, Sironen T, Vaheeri A, Arstila TP. Regulatory T cell response correlates with the severity of human hantavirus infection. *J Infect.* 2014;68(4):387–394. doi: 10.1016/j.jinf.2013.11.007

21. Arpaia N, Green JA, Moltedo B, Arvey A, Hemmers S, Yuan S, Treuting PM, Rudensky AY. A distinct function of regulatory T cells in tissue protection. *Cell.* 2015;162(5):1078–1089. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.021

22. Fan W, Liu X, Yue J. Determination of urine tumor necrosis factor, IL-6, IL-8, and serum IL-6 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(6):527–530. doi: 10.1016/j.bjid.2012.10.002

23. Lee G-Y, Kim W-K, No JS, Yi Y, Park HC, Jung J, Cho S, Lee J, Lee S-H, Park K, Kim J, Song J-W. Clinical and immunological predictors of hemorrhagic fever with renal syndrome outcome during the early phase. *Viruses.* 2022;14(3):595. doi: 10.3390/v14030595

Ответственный за переписку: Иванов Михаил Федорович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии Самарского государственного медицинского университета, Российская Федерация, 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171. E-mail: m.f.ivanov@samsmu.ru.

Иванов М.Ф. SPIN 2195–3768; ORSID: 0000–0002–2528–0091

Балмасова И.П. SPIN 8025–8611; ORSID: 0000–0001–8194–2419

Малова Е.С. SPIN 8207–7835; ORCID: 0000–0001–5710–3076

Константинов Д.Ю. SPIN 3061–8265; ORSID: 0000–0002–6177–8487

Corresponding author: Ivanov Mikhail Fedorovich — PhD, MD, Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, Samara State Medical University, Russian Federation, 443001, Samara, st. Artsybushevskaya, 171. E-mail: m.f.ivanov@samsmu.ru.

Ivanov M.F. ORSID: 0000–0002–2528–0091

Balmasova I.P. ORSID: 0000–0001–8194–2419

Malova E.S. ORCID: 0000–0001–5710–3076

Konstantinov D. Yu. ORSID: 0000–0002–6177–8487




МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА MEDICAL GENETICS

DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-282-292
EDN: YZDACI

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Current aspects and approaches to molecular diagnostics of hereditary neuromuscular diseases

Elizaveta A. Fonova  , Irina Zh. Zhalsanova , Nikolay A. Skryabin 

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russian Federation
 fonova.elizaveta@medgenetics.ru

Abstract. Relevance. The problem of diagnosing hereditary neuromuscular diseases is one of the most difficult in the medical specialists' practice. Molecular genetic diagnostics is one of the fundamental aspects in the classification and subsequent approaches to the treatment and prevention of hereditary diseases. Pathogenic variants identification leads to the formation of separate subtypes and phenotypically identical diseases syndromes. This review examines modern diagnostic methods and algorithmization of patients with neuromuscular diseases. Despite enormous research and clinical efforts, the molecular causes remain unknown for almost half of patients with neuromuscular diseases due to genetic heterogeneity and molecular diagnostics based on a gene-by-gene approach. Next-generation sequencing (NGS) is an effective and cost-effective strategy for accelerating patient diagnosis. However, the diagnostic value of conducting and prescribing whole-exome or whole-genome sequencing is largely dependent on the clinical picture of the disease and the professional competence of the doctor. Hereditary neuromuscular diseases have similar initial symptoms, and molecular genetic diagnostics can pinpoint the cause and pathogenesis of the observed disorders in the patient. **Conclusion.** The molecular diagnostics algorithm is based on sequential analysis, starting with the search for the most common pathogenic variants using inexpensive and rapid methods, and progressing to the search for rare, previously undescribed pathogenic variants using whole-genome/whole-exome studies. The phasing allows science and medicine to uncover previously unknown causes of severe disease in patients with neuromuscular diseases, which often leading to disability or premature death. Earlier genetic diagnosis should provide more effective treatment of the disease and better genetic counseling for families and will also allow access to pathogenetic therapy for neuromuscular diseases.

Keywords: neuromuscular diseases, molecular diagnostics, mutations, sequencing

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

© Fonova E.A., Zhalsanova I.Zh., Skryabin N.A., 2024



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

Author contributions. Fonova E.A. — literature review, text writing; Zhalsanova I. Zh., Skryabin N.A. —preparing and editing the manuscript. All authors made a significant contribution to the development of the concept and manuscript writing, read and approved the final version before publication.

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

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — The work was financially supported by the topic of the state task for the Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (state registration number 123041700028–8).

Received 15.10.2023. Accepted 14.11.2023.

For citation: Fonova EA, Zhalsanova IZh, Skryabin NA. Current aspects and approaches to molecular diagnostics of hereditary neuromuscular diseases. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;28(2):282–292. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–282–292

Introduction

Hereditary diseases of the nervous system are a severe and widespread form of hereditary pathology that can lead to disability and premature death [1]. Diagnosis of hereditary diseases can often be complicated due to various types of inheritance, genetic heterogeneity, and clinical polymorphism, which can cause delays of several years. Information on the clinical manifestations and diagnostic methods of hereditary diseases has increased significantly in recent years.

One of the largest groups of hereditary diseases affecting the peripheral nervous system is neuromuscular diseases (NMD) [2–4]. These diseases are characterized by damage to the peripheral nervous system, which includes motor and sensory neurons, the muscle itself, or the neuromuscular junction. The OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) database lists 4432 different neurological disorders and 1476 disorders that involve both neurological and muscular symptoms [5].

There are five main nosological groups that can be distinguished according to the degree of damage to the neuromotor apparatus: monogenic myopathies, spinal muscular atrophies, myotonic dystrophies, hereditary myasthenia gravis and hereditary motor-sensory neuropathies [6]. Muscle weakness is a common symptom of all these diseases [7].

Most neuromuscular disorders (NMD) share common features, including muscle weakness, fasciculations, seizures, muscle pain, and bulbar symptoms such as breathing and swallowing difficulties and cranial nerve palsy [8]. In addition, patients may present with non-specific manifestations such as toe walking or musculoskeletal deformities (hollow foot, scoliosis), which are classic secondary pleiotropic manifestations. The term NMD encompasses a wide range of syndromes with a similar clinical presentation but varying pathogenesis and etiology. Therefore, identifying genetic causes and differential diagnosis of NMD is receiving increasing attention. Improving existing classifications and developing effective prevention methods for NMD are also important [9].

Hereditary neuromuscular diseases

Hereditary neuromuscular diseases encompass a wide range of genetically diverse disorders of the nervous system, including progressive muscular dystrophies and disorders of neuromuscular impulse transmission [10–13]. Due to the variable age of disease onset, the pronounced clinical polymorphism, and the different types of inheritance of various forms of NMD, there is an extraordinary variety of classifications that take into account the affected gene or its product.

The topographic principle is still the foundation of modern classifications. It involves grouping diseases based on the location of the lesions in the central and peripheral nervous systems [1, 14–16]. Hereditary neuromuscular diseases can be classified using a variety of methods, including morphological, clinical, and genetic approaches.

Morphological classification of neuromuscular diseases

- I. Associated with lesions of the skeletal muscles.
- II. Associated with lesions of the anterior horns of the spinal cord.
- III. Associated with the lesion of peripheral nerves.
- IV–VII. Associated with lesions not only of nerve and muscle structures, but also of synapses.

Clinical classification

- I. Progressive muscular dystrophies.
 - Ia. Non-progressive muscular dystrophies (myopathies).
 - II. Spinal amyotrophies.
 - III. Neural amyotrophies.
 - IV. Myasthenia gravis.
 - V. Myatonia.
 - Congenital myatonia.
 - Oppenheim's disease.
 - VI. Thomson's myotonia.
 - VII. Paroxysmal myoplegia.

However, recent advances in molecular genetics have fundamentally altered the principles of classification, diagnosis, and treatment of inherited neuromuscular diseases. Molecular biology has demonstrated genetic heterogeneity in a significant number of nosological forms, leading to the establishment of classifications based on the affected gene and/or its product [17].

Hereditary neuromuscular diseases can be caused by various types of mutations, including point pathogenic variants, single-nucleotide insertions and deletions, trinucleotide repeat expansions, copy number variations (CNVs), and large deletions and duplications of entire chromosome regions. Molecular genetic diagnostics employs a range of methods to identify these mutations [18, 19].

Algorithmisation of patients with suspected neuromuscular diseases

The diagnosis of neuromuscular diseases requires collaboration between the attending physician, neurologist, and molecular diagnostics laboratory. Paraclinical investigations, including biochemical tests such as creatine kinase and other enzymes, play a crucial role.

In the diagnosis of NMD, biochemical tests for muscle enzymes, muscle biopsy, and electroneuromyography are the first tests that a physician may order for differential diagnosis [6, 20–22]. Before the advent of molecular genetics, diagnosis was based solely on clinical examination, electroneuromyography, and muscle and nerve biopsies. Verification was performed to determine whether the disease was caused by a primary defect in the muscle (myogenic diseases) or a primary defect in the innervating nerve (neurogenic diseases). If biochemical analyses are the primary and most accessible method of diagnosis for patients with suspected NMD, they should be performed. However, muscle biopsy is also a valuable diagnostic tool, despite the methodological difficulties associated with it. Some patients may not agree to this procedure.

The differential diagnosis of NMD should include a neurological examination followed by electroneuromyography to determine the speed of conduction along the median nerve and the type of neuropathy. At this stage, it may be possible to determine which genetic study should be performed first. Muscle imaging techniques such as magnetic resonance imaging, X-ray computed tomography, or ultrasound are increasingly used to differentiate between clinically similar neuromuscular diseases. A definitive diagnosis can only be accurately made by identifying a specific pathogenic variant in the genes. Therefore, molecular diagnostics is considered the gold standard for the diagnosis of neuromuscular diseases.

The molecular genetic algorithm follows a sequential analysis approach, starting with the search for the most common pathogenic variants, such as duplications or deletions of the *PMP22* gene. This is followed by gene spectrum sequencing using panels and whole-genome or whole-exome studies (Fig. 1).

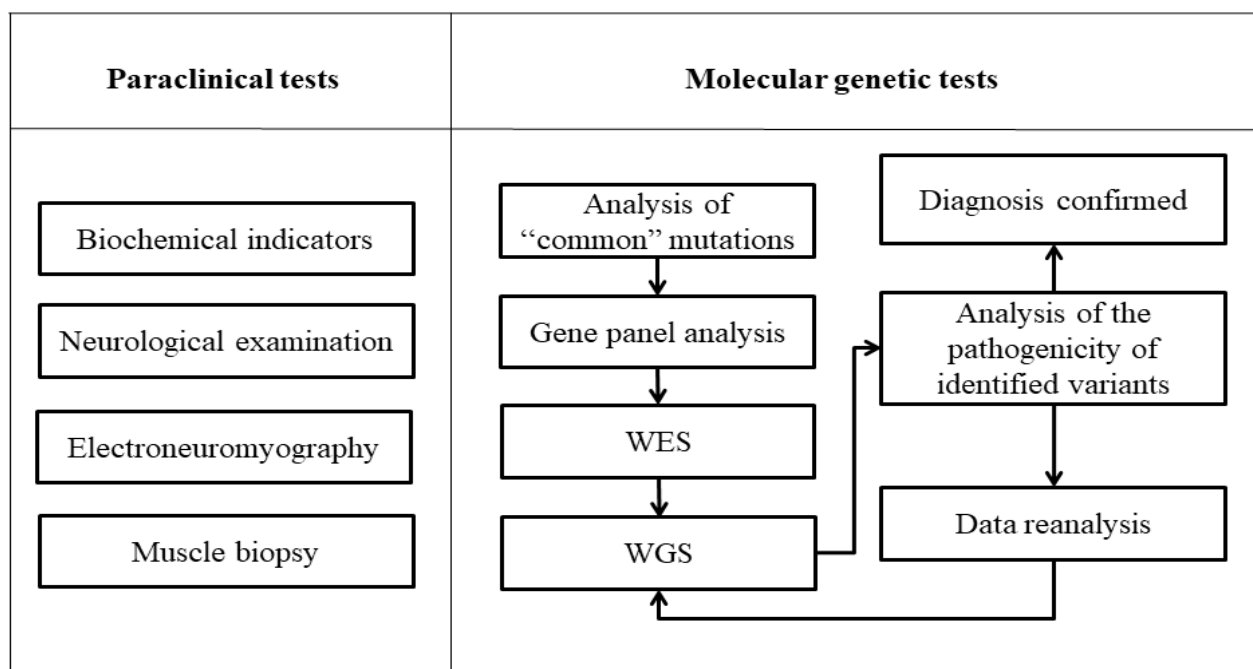


Fig. 1. Algorithm for molecular genetic examination of patients with suspected NMD

Molecular genetic testing has the potential to eliminate the need for invasive and costly diagnostic procedures, such as muscle biopsies. Gene panel sequencing can be used to sequence individual genes that may lead to neuromuscular disorders due to pathogenic variants. Additionally, Whole-Exome Sequencing (WES) and Whole-Genome Sequencing (WGS) can be employed to search for pathogenic variants in protein-coding regions of the genome and the entire genome, respectively [6, 23].

This method enables the screening of multiple genes or genomic regions simultaneously, providing a more cost-effective and efficient means of diagnosis. While next generation sequencing (NGS) methods can aid in molecular diagnosis, they may not be suitable for all types of mutations. In some cases, it may be appropriate to use molecular analysis of a single gene as the primary test, particularly if the majority of pathogenic variants associated with a particular disease are located on that gene and account for more than 50 % of all mutations associated with that form of NMD. For example, in Duchenne-Becker myodystrophy, the search for deletions in the *DMD* gene is carried out

using PCR. The most commonly used technology to search for duplications of the *PMP22* gene is multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) [24]. Currently, diagnostic molecular neurogenetics aims to detect pathogenic mutations in patients.

The genetic heterogeneity of spinocerebellar ataxia (SCA) can be illustrated by the example provided. In 1993, autosomal dominant cerebellar ataxias (ADCA) were classified into three groups based on clinical features: autosomal dominant cerebellar ataxia types I, II, and III [25–27].

ADCA type I is a mixed cerebellar ataxia where the patient experiences additional neurological symptoms alongside cerebellar ataxia. ADCA type II is characterized by ataxia and retinopathy, while ADCA type III is diagnosed when cerebellar ataxia is the only or predominant neurological manifestation. It is important to note that there is no definitive correlation between phenotype and genotype in SCA, so autosomal dominant SCA is typically classified as mixed or pure SCA by neurologists. Patients with any type of mixed cerebellar ataxia may present only cerebellar signs. However, in the early stages of the disease, additional

neurological abnormalities such as extrapyramidal symptoms, areflexia, seizures, sensory and cognitive impairment may also be noted. The cerebellar ataxias that fall under this category include SCA 1–4, 7, 8, 10, 12–14, 17–21, 23, 25, 27–29, 32, 35, and 36 (Table 1).

Table 1

Spinocerebellar ataxia				
Group	Sca	Localization	Gene	Mutation
mixed SCA	SCA1	6p23	<i>ATXN1</i>	CAG repeat expansion
	SCA2	12q24	<i>ATXN2</i>	CAG repeat expansion
	SCA3	14q24.3-q31	<i>ATXN3</i>	CAG repeat expansion
	SCA4	16q22.1		CAG repeat expansion
	SCA7	3p21.1-p12	<i>ATXN7</i>	CAG repeat expansion
	SCA8	13q21	<i>ATXN8, ATXN8os</i>	Non-coding CTG×CAG repeat
	SCA10	22q13	<i>ATXN10</i>	Non-coding pentanucleotide repeat
	SCA12	5q31-q33	<i>PPP2R2B</i>	Non-coding CAG repeat (5'UTR)
	SCA13	19q13.3-q13.4	<i>KCNC3</i>	Multiple missense mutations
	SCA14	19q13.4	<i>PRKCG</i>	Multiple missense mutations
	SCA17	6q27	<i>TBP</i>	CAG or CAA repeat expansion
	SCA18	7q22-q32	-	-
	SCA19/22	1p21-q21	<i>KCND3</i>	Multiple missense mutations
	SCA20	11p13-q11	-	Multiple missense mutations
	SCA21	7p21.3-p15.1	-	Multiple missense mutations
	SCA23	20p13	<i>PDYN</i>	Multiple missense mutations
	SCA25	2p21-p13	-	-
	SCA27	13q34	<i>FGF14</i>	missense mutations F145S
	SCA28	18p11	<i>AFG3L2</i>	Multiple gene mutations
	SCA29	3p26	-	-
SCA32	7q32-q33	-	-	
SCA35	20p13	<i>TGM6</i>	Multiple gene mutations	
SCA 36	20p13	<i>NOP56</i>	Extension of intronic hexanucleotide repeats	
SCA 37	1p32	-	-	
only SCA	SCA 5	11q13	<i>SPTBN2</i>	missense mutations or in-frame deletion
	SCA 6	19p13	<i>CACNA1A</i>	CAG repeat expansion
	SCA 11	15q15.2	<i>TTBK2</i>	Various mutations
	SCA 15/16	3p26-p25	<i>ITPR1</i>	Large genomic deletions
	SCA 26	19p13.3	<i>eEF2</i>	missense mutations P596H
	SCA 30	4q34.3-q35.1	-	-
	SCA 31	16q21	<i>BEAN</i>	Expansion of intronic pentanucleotide repeat
	SCA 34	6q12.3-q16.2	-	-

The spectrum of mutations observed in 34 types of ADCA includes missense substitutions and expansion of nucleotide repeats. Notably, these repeats are not detected by NGS analysis, raising concerns about the effectiveness of whole-exome sequencing as the primary method of molecular diagnostics.

Polyglutamine diseases are a group of neurodegenerative disorders caused by the expansion of cytosine-adenine-guanine (CAG) repeats encoding the long polyglutamine tract in the corresponding proteins [28]. The expansion of nucleotide repeats is the cause of these diseases. Nine disorders have been described to date, including six types of spinocerebellar ataxias (types 1, 2, 6, 7, 17), Machado-Joseph disease (MJD/SCA3), Huntington's disease, dentatorubral pallidoluysis atrophy (DRPLA or Ho-River syndrome and Naito-Oyanagi disease), and spinal and bulbar muscular atrophy, X-linked 1 (SMA1/SBMA). Polyglutamine diseases are characterized by the pathological expansion of the CAG trinucleotide repeat in the translated region of various genes. The molecular diagnosis of these mutations is based on the MLPA method. This method calculates the number of repeats and determines the patient's status, whether it is the absence of mutation, premutation, or mutation. The phenomenon of anticipatory inheritance, i.e. the progressive deterioration of the clinical features of the disease, must be taken into account. This phenomenon is caused by an increase in the number of repeats in diseases of nucleotide expansion. The necessity of presymptomatic testing for late-onset diseases is driven by anticipation. This is because it is possible to predict earlier and more severe development of the disease in future offspring.

Genetic panels for neuromuscular diseases

After excluding major pathogenic variants, it is recommended to sequence the entire gene to exclude rare pathogenic variants. If no pathogenic variants are found in the target gene, it is recommended to investigate all genes that encode similar proteins, which may lead to the development of neuromuscular diseases. Sequencing a panel of genes provides information on the spectrum of pathogenic variants in multiple genes simultaneously, ensuring sufficient depth of coverage for all exons of the genes of interest. Genetic panels are typically customised by laboratories to meet practical healthcare needs, and can range from single-gene to several-hundred-gene panels. A recent study investigated

the genetic causes of limb-girdle muscular dystrophy in 6473 patients. The study demonstrated the effectiveness of genetic panels and the importance of collaboration between laboratories and clinicians [15]. The cause of the disease was identified in 1266 (19.6 %) patients. Initially, the genetic panel included 105 genes, but during the study, neurologists suggested reducing the number of genes to 66 to focus on the subtypes of lumbosacral muscular dystrophy.

Genetic panels are commonly used in routine diagnostics due to their cost-effectiveness compared to whole-exome and whole-genome sequencing. This is because they target a smaller number of genes, requiring less data processing, analysis and storage. Additionally, the smaller analyzed region allows for deeper coverage, resulting in better detection of certain CNVs and mosaicism when compared to WES [29, 30]. The use of a limited number of target genes reduces the likelihood of detecting incidental findings that are unrelated to the phenotype under investigation, thereby mitigating associated ethical issues [30].

The main challenge in using a disease-specific targeting panel lies in its design. Attention must be paid to which genes to include in order to maximize diagnostic efficiency while minimizing the cost and volume of sequencing data generated. Periodic updates to gene panels are necessary due to the frequent and continuous discovery of new genes that cause inherited diseases.

Whole-exome and whole-genome sequencing

In cases where sequencing of a gene panel is inconclusive, whole exome sequencing is performed. This method covers all coding regions of the genome where an estimated 85 % of disease-causing variants occur [31–33]. Therefore, WES has the potential to identify new disease genes and allows for re-diagnosis at a later time.

Two main approaches are used to verify genes that are causal for certain conditions. Two methods can be used for genetic analysis. The first involves performing WES or WGS analysis on a group of patients with the same clinical features. Variants located in a common

gene for all or some members of the study group are then filtered sequentially. The second method involves analyzing isolated patients along with their parents (trio-analysis) and/or informative family members. Variants are filtered based on different types of inheritance [30, 34]. One limitation of the WES method is its inability to analyze sites located in non-coding regions, such as deep intronic or non-translational regions. Research has shown that 15 % of variants that potentially cause Mendelian traits are located in non-coding regions of

the genome [35]. In contrast, WGS provides uniform coverage of both coding and non-coding regions and can detect CNVs, gross chromosomal abnormalities, and deep intronic variants [32]. WGS is a powerful tool for genomic research. It can verify variants that are not detected by WES in NMD patients.

The more expensive and complex the method, the more data on the mutation spectrum can be obtained (Figure 2). This staging of molecular diagnosis of NMD follows a similar distribution.

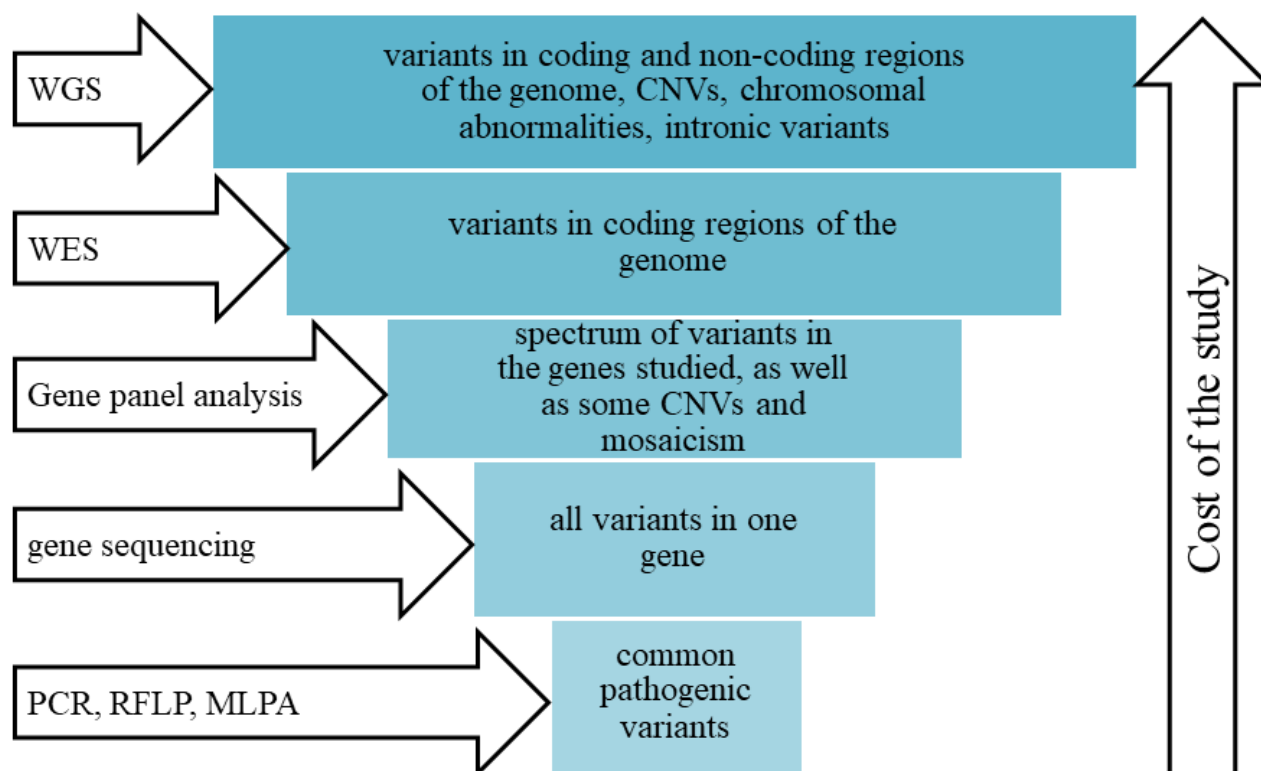


Fig. 2. Methods for studying mutations of monogenic diseases

Efficient and effective use of resources and staff organization are crucial in practical healthcare. The availability of pathogenetic treatment and pre-conceptional or prenatal diagnosis methods directly correlates with the prevention of disabilities in patients or subsequent births of children with inherited forms of NMD. Existing screening programs largely target

diseases that cause severe impairment of quality of life from birth or early childhood, rather than those that manifest in adulthood.

Therefore, the concept of ‘diagnostic cost-effectiveness’ was introduced to compare different types of tests available for the diagnosis of peripheral neuropathies [36].

In the case of NMD diagnostics, this refers to the ratio of diagnostic informativeness to the price and time of the trial. This value enables us to determine the sequence and priority of prescribing tests for genetically heterogeneous pathology of the peripheral nervous system in a particular patient, without evaluating the cost-effectiveness of using different tests in the healthcare system.

Diagnostic cost-effectiveness = diagnostic informativeness / price*timeframe

The diagnostic method for patients with NMD becomes more favorable as the diagnostic cost-effectiveness increases. If the method detects nothing in the study group, the diagnostic cost-effectiveness is assumed to be 0. The diagnostic cost-effectiveness of different tests is not constant and may change with the development of new technologies that enable faster and more affordable genetic testing.

When dealing with well-studied ethnic groups with a high prevalence of pathogenic variants, it is advisable to exclude these variants initially. However, single gene testing is only feasible when minimal locus heterogeneity of a particular nosology is proven. Previous studies have demonstrated that the ‘gene panel first’ strategy is more cost-effective than sequencing a single gene or searching for common pathogenic variants [37, 38]. If gene panels are uninformative, it may be necessary to use a more expensive but informative method such as WES/WGS [39].

Conclusion

Neuromuscular diseases have a highly complex genetic basis. To ensure appropriate genetic testing, clinical judgement is crucial. If one of the molecular genetic analyses yields a negative result, clinicians should proceed to the next analysis of the target gene or consider a broader sequencing approach, such as gene panels, WES, and WGS. The diagnostic performance of neuromuscular disorders is incomplete due to limitations of targeted gene panels and whole-exome sequencing. These methods are unable to detect structural variants, trinucleotide tandem repeats, and non-coding variants.

However, the introduction of whole-genome sequencing, functional tests, and improved analytical methods may enhance the detection and interpretation of pathogenic variants, leading to increased diagnostic outcomes in cohorts of patients with NMD.

The interpretation of variants of uncertain significance or genes of uncertain significance and the identification of complex inheritance patterns are critical factors in the genetic diagnosis of neuromuscular diseases.

The continued development of sequencing technologies, analytical tools, and reference databases will contribute to the understanding and improvement of NMD diagnosis.

References/Библиографический список


1. Illarionov SN, Ivanova-Smolenskaya IA, Markova ED. DNA diagnostics and medical genetic counseling in neurology. *M. Medical news agency*. 2002. 591 p. (In Russian). [Илларионов С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии // М. Медицинское информационное агентство. 2002. 591 с.]
2. Emery AEH. The muscular dystrophies. *The Lancet*. 2002;359(9307):687–695.
3. Akhmedova PG, Zinchenko RA, Ugarov IV, Umakhanova ZR, Magomedova RM. Epidemiology of hereditary neuromuscular diseases in the Republic of Dagestan. Moscow. 2015. (In Russian). [Ахмедова П.Г., Зинченко Р.А., Угаров И.В., Умаханова З.Р., Магомедова Р.М. Эпидемиология наследственных нервно-мышечных заболеваний в Республике Дагестан. Москва. 2015. 235 с.]
4. Rudenskaya GE, Kadnikova VA, Ryzhkova OP. Common forms of hereditary spastic paraplegia. *Journal of Neurology and Psychiatry named after. SS Korsakov*. 2019;119(2):94–104. (In Russian). [Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П. Распространенные формы наследственных спастических параплегий // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2019. Т. 119. № 2. С. 94–104.]
5. Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <https://www.omim.org/>, Access date 10/11/2023.
6. Sharkova IV, Dadali EL. Clinical and genetic characteristics and algorithm for differential diagnosis of progressive muscular dystrophies that manifest after a period of normal motor development. *Neuromuscular diseases*. 2023;13(1):44–51. (In Russian). [Шаркова И.В., Дадали Е.Л. Клинико-генетические характеристики и алгоритм дифференциальной диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий, манифестирующих после периода нормального моторного развития // Нервно-мышечные болезни. 2023. Т. 13. № 1. С. 44–51.]
7. Swash M, Schwartz MS. Neuromuscular diseases: a practical approach to diagnosis and management. Springer Science & Business Media. 2013. 296 p.

8. Efthymiou S, Manole A, Houlden H. Next-generation sequencing in neuromuscular diseases. *Current opinion in neurology*. 2016;29:527–536. doi: 10.1097/WCO.0000000000000374
9. Passarge E. Color Atlas of Genetics. George Thieme Verlag Stuttgart. 4th editions. New York. 2013. 481 p.
10. Davidenkov SN. The problem of polymorphism of hereditary diseases of the nervous system. L. VIEM. 1934. 139 p. (In Russian). [Давиденков С.Н. Проблема полиморфизма наследственных болезней нервной системы. Л.: ВИЭМ. 1934. 139 стр.]
11. Rosenberg RN. An introduction to the molecular genetics of neurological disease: Recent advances. *Archives of neurology*. 1993;50(11):1123–1128. doi:10.1001/archneur.1993.00540110005001
12. Ivanova-Smolenskaya IA, Markova ED, Illarioshkin SN, Nikolskaya NN. Monogenic diseases of the central nervous system. In the book. Hereditary diseases of the nervous system. M.: Medicine. 1998. 104 p. (In Russian). [Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н., Никольская Н.Н. Моногенные болезни центральной нервной системы. В кн. Наследственные болезни нервной системы. Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. М.: Медицина, 1998. 104 с.]
13. Evtushenko SK, Shaimurzin MR, Evtushenko O. Neuromuscular diseases in children: problems of early diagnosis and modern medical and social rehabilitation. *International Neurological Journal*. 2013;5(59):15–35. (In Russian). [Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко О.С. Нейромышечные заболевания у детей: проблемы ранней диагностики и современной медицинской и социальной реабилитации // Международный неврологический журнал. 2013. № 5. Т. 59. С. 15–35.]
14. Gusev EI, Konovalov AN, Gekht AB. Neurology. National leadership. Brief edition. M.: GEOTAR-Media. 2014. 688 p. (In Russian). [Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. М. ГЭОТАР-Медиа, 2014. 688 стр.]
15. Nallamilli BRR, Pan Y, King LS, Jagannathan L, Ramachander V, Lucas A, Markind J, Colzani R, Hegde M. Combined sequence and copy number analysis improves diagnosis of limb girdle and other myopathies. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2023;10(11):2092–2104. doi: 10.1002/acn3.51896
16. Arupova DR. Prevalence and nosological spectrum of neuromuscular diseases in various populations (literature review). *Science, new technologies and innovations of Kyrgyzstan*. 2016;7:72–75 (In Russian). [Арупова Д.Р. Распространенность и нозологический спектр нервно-мышечных заболеваний в различных популяциях (обзор литературы) // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2016. № 7. С. 72–75.]
17. Neuromuscular Disease Center. <http://neuromuscular.wustl.edu>
18. Evtushenko K, Shaimurzin MR, Evtushenko O. Neuromuscular diseases in children: problems of early diagnosis and modern medical and social rehabilitation (scientific review and own observations). *International Neurological Journal*. 2013;5(59):13–31. (In Russian). [Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко О.С. Нейромышечные заболевания у детей: проблемы ранней диагностики и современной медицинской и социальной реабилитации (научный обзор и собственные наблюдения) // Международный неврологический журнал. 2013. № 5. Т. 59. С. 13–31.]
19. Barp A, Mosca L, Sansone VA. Facilitations and hurdles of genetic testing in neuromuscular disorders. *Diagnostics*. 2021;11(4):701. doi.org/10.3390/diagnostics11040701
20. Shaimurzin MR. New modified standards for diagnosis and treatment of myelino- and axonopathies in children with hereditary motor-sensory neuropathies (scientific review and personal observations). *International Neurological Journal*. 2012;1(47):11–21. (In Russian). [Шаймурзин М.Р. Новые модифицированные стандарты диагностики и терапии миело-и аксонопатий у детей с наследственными мотосенсорными невропатиями (научный обзор и личные наблюдения) // Международный неврологический журнал. 2012. Т. 1. № 47. С. 11–21.]
21. Sitkali IV, Kolokolov OV, Lukina EV, Grigorieva EA, Popova OV. Polyneuropathies: clinical polymorphism and diagnostic algorithms. *Saratov Medical Scientific Journal*. 2016;12(2):292–296. (In Russian). [Ситкали И.В., Колоколов О.В., Лукина Е.В., Григорьева Е.А., Попова О.В. Полинейропатии: клинический полиморфизм и алгоритмы диагностики // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12. № 2. С. 292–296.]
22. Morozov AM, Sorokovikova TV, Minakova YuE, Belyak MA. Electroneuromyography: a modern view of the possibilities of application (literature review). *Bulletin of the Medical Institute "Reaviz": rehabilitation, doctor and health*. 2022;3(57):107–116 (In Russian). [Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Минакова Ю.Е., Беляк М.А. Электронейромиография: современный взгляд на возможности применения (обзор литературы) // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2022. № 3. Т. 57. С. 107–116.]
23. Shieh PB. Advances in the Genetic Testing of Neuromuscular Diseases. *Neurologic Clinics*. 2020;38:519–528. doi: 10.1016/j.ncl.2020.03.012
24. Volk AE, Kubisch C. The rapid evolution of molecular genetic diagnostics in neuromuscular diseases. *Current Opinion in Neurology*. 2017;30:523–528. doi: 10.1097/WCO.0000000000000478
25. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol*. 1993;61:1–14.
26. Hekman KE, Gomez CM. The autosomal dominant spinocerebellar ataxias: emerging mechanistic themes suggest pervasive Purkinje cell vulnerability. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2015;86(5):554–561. doi:10.1136/jnnp-2014-308421
27. Di Donato S, Mariotti C, Taroni F. Spinocerebellar ataxia type 1. *Handbook of clinical neurology*. 2012;103:399–421.
28. Fan HC, Ho LI, Chi CS, Chen SJ, Peng GS, Chan TM, Harn HJ. Polyglutamine (PolyQ) diseases: genetics to treatments. *Cell transplantation*. 2014;23(4–5):441–458. doi: 10.3727/096368914X67845
29. Beecroft SJ, Yau KS, Allcock RJN, Mina K, Gooding R, Faiz F, Atkinson VJ, Wise C, Sivadurai P, Trajanoski D, Kresoje N, Ong R, Duff RM, Cabrera-Serrano M, Nowak KJ, Pachter N, Ravenscroft G, Lamont PJ, Davis MR, Laing NG. Targeted gene panel use in 2249 neuromuscular patients: The Australasian referral center experience. *Ann. Clin. Transl. Neurol*. 2020;7:353–362. doi.org/10.1002/acn3.51002
30. Fernandez-Marmiesse A, Gouveia S, Couce ML. NGS Technologies as a Turning Point in Rare Disease Research, Diagnosis and Treatment. *Curr.Med.Chem*. 2018;25:404–432. doi: 10.2174/0929867324666170718101946

31. Efthymiou S, Manole A, Houlden H. Next-generation sequencing in neuromuscular diseases. *Curr. Opin. Neurol.* 2016;29:527–536. doi: 10.1097/WCO.0000000000000374
32. Di Resta C, Pipitone GB, Carrera P, Ferrari M. Current scenario of the genetic testing for rare neurological disorders exploiting next generation sequencing. *Neural. Regen. Res.* 2021;16:475–481. doi: 10.4103/1673–5374.293135
33. Orengo JP, Murdock DR. Genetic Testing in Neuromuscular Disorders. Understanding ordering and interpretation of genetic tests is paramount for clinical management. *Pract. Neurol.* 2019;35–41.
34. Montenegro G, Powell E, Huang J, Speziani F, Edwards YJ, Beecham G, Hulme W, Siskind C, Vance J, Shy M, Züchner S. Exome sequencing allows for rapid gene identification in a Charcot-Marie-Tooth family. *Ann. Neurol.* 2011;69:464–470. doi: 10.1002/ana.22235
35. Mazzarotto F, Olivotto I, Walsh R Advantages and Perils of Clinical Whole-Exome and Whole-Genome Sequencing in Cardiomyopathy. *Cardiovasc. Drugs.* 2020;34:241–253. doi: 10.1007/s10557–020–06948–4
36. Shchagina OA. Molecular basis of genetic heterogeneity and clinical variability of hereditary peripheral neuropathies. Moscow. 2023. MD Thesis. 383 p. (In Russian). [Щагина О.А. Молекулярные основы генетической гетерогенности и клинической variability наследственных периферических нейропатий. Москва. 2023. Автореферат дис.д.м.н... 383 с.]
37. Monies D, Alhindi HN, Almuhaizea MA, Abouelhoda M, Alazami AM, Goljan E, Alyounes B, Jaroudi D, Abdulelah A, Alabdulrahman K, Subhani S, El-Kalioby M, Faquih T, Wakil SM, Altassan NA, Meyer BF, Bohlega S. A first-line diagnostic assay for limb-girdle muscular dystrophy and other myopathies. *Hum Genomics.* 2016;10:32. doi: 10.1186/s40246–016–0089–8
38. Schofield D, Alam K, Douglas L, Shrestha R, MacArthur DG, Davis M, Laing NG, Clarke NF, Burns J, Cooper ST, North KN, Sandaradura SA, O’Grady GL. Cost-effectiveness of massively parallel sequencing for diagnosis of paediatric muscle diseases. *NPJ Genom Med.* 2017;2:4. Doi: 10.1038/s41525–017–0006–7
39. ACMG Board of Directors. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. *Genet Med.* 2012;14:759–761. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.74>

Современные аспекты и подходы к молекулярной диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний

Е.А. Фонова  , И.Ж. Жалсанова , Н.А. Скрябин 

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, г. Томск, Российская Федерация
 fonova.elizaveta@medgenetics.ru

Аннотация. *Актуальность.* Проблема диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний является одной из наиболее сложных в практике врачей-специалистов. Одним из основополагающих аспектов классификации нервно-мышечных заболеваний является молекулярно-генетическая диагностика. Выявление патогенных вариантов приводит к формированию отдельных подтипов и синдромов фенотипически идентичных заболеваний. В данном обзоре рассматриваются современные методы диагностики и алгоритмизация пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Несмотря на огромные исследования и клинические работы, молекулярные причины остаются неизвестными почти для половины пациентов с нервно-мышечными заболеваниями из-за генетической гетерогенности и традиционной молекулярной диагностики, основанной на подходе анализа одного гена, наиболее ассоциированного с определенной формой нервно-мышечного заболевания. Секвенирование нового поколения (NGS) представляет эффективную и экономичную стратегию ускорения диагностики пациентов, в том числе и на молекулярно-генетическом уровне. Однако диагностическая рентабельность проведения и назначения в первую очередь полноэкзомного или полногеномного секвенирования во многом зависит от клинической картины заболевания и профессиональной компетенции врача. Начальные симптомы наследственных нервно-мышечных заболеваний во многом идентичны, и именно проведение молекулярно-генетической диагностики может определить причину и патогенез наблюдаемых нарушений у пациента. *Выводы.* Алгоритмизация молекулярной диагностики основана на последовательном анализе от поиска наиболее часто встречаемых патогенных вариантов с помощью недорогих и быстрых методов до поиска редких, ранее неописанных патогенных вариантов с помощью полногеномных полноэкзомных исследований. Благодаря такой этапизации наука

и медицина получает ответы на ранее нераскрытые причины тяжелых заболеваний у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями, которые нередко приводят к инвалидизации или преждевременной гибели. Более ранняя генетическая диагностика может позволить обеспечить более эффективное лечение заболевания и более качественное генетическое консультирование для прогноза будущего потомства в семье, а также позволит получить доступ к патогенетической терапии нервно-мышечных заболеваний.

Ключевые слова: нервно-мышечные заболевания, молекулярная диагностика, мутации, секвенирование

Информация о финансировании. Работа выполнена при финансовой поддержке темы государственного задания НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН (номер государственного учета НИОКТР 123041700028–8).

Вклад авторов. Фонова Е.А. — обзор литературы, написание текста; Жалсанова И.Ж., Скрябин Н.А. — подготовка и редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов — авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 15.10.2023. Принята 14.11.2023.

Для цитирования: Фонова Е.А., Жалсанова И.Ж., Скрябин Н.А. Современные аспекты и подходы к молекулярной диагностике наследственных нервно-мышечных заболеваний // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 28. № 2. С. 282–292. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–282–292

Corresponding author: Fonova Elizaveta Alekseevna — junior researcher at the Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, 634050, Nab. Ushaiki, 10, Tomsk, Russian Federation. E-mail: fonova.elizaveta@medgenetics.ru
Fonova E.A. ORCID 0000–0002–1338–5451
Zhalsanova I. Zh. ORCID 0000–0001–6848–7749
Skryabin N.A. ORCID 0000–0002–2491–3141

Ответственный за переписку: Фонова Елизавета Алексеевна — младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней НИИ медицинской генетики Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки д. 10. E-mail: fonova.elizaveta@medgenetics.ru
Фонова Е.А. SPIN 5198–9456; ORCID 0000–0002–1338–5451
Жалсанова И.Ж. SPIN 9882–3730; ORCID 0000–0001–6848–7749
Скрябин Н.А. SPIN3416–4105; ORCID 0000–0002–2491–3141