

ISSN 2687-0940 (online)



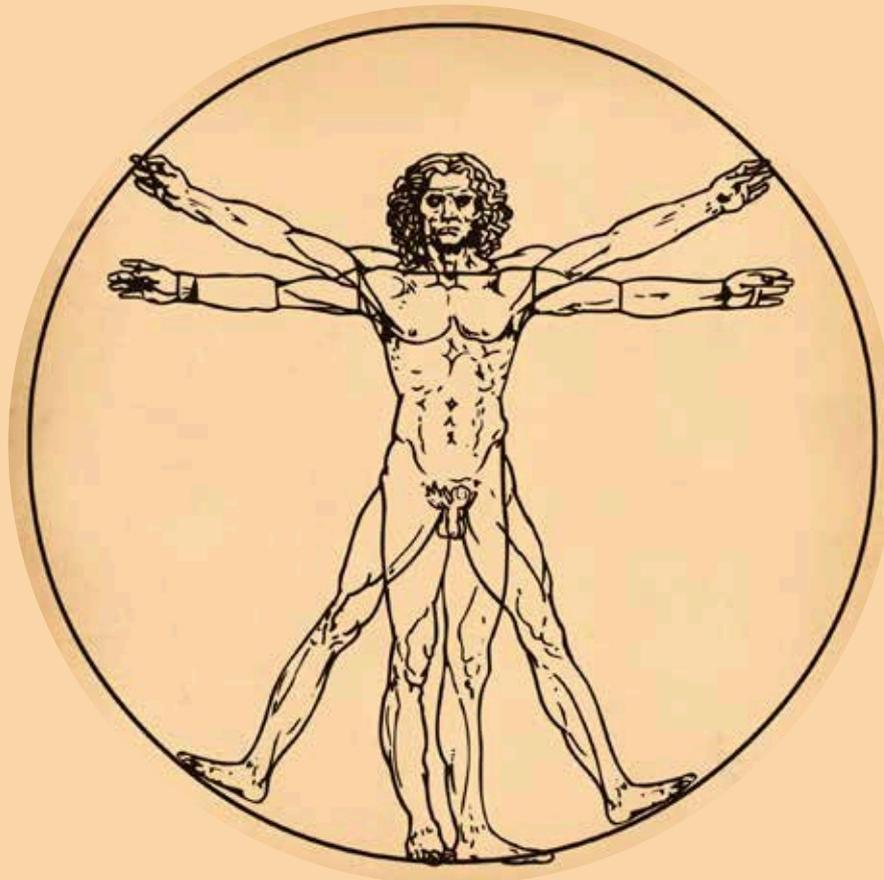
Белгородский  
государственный  
национальный  
исследовательский  
университет

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ

SCIENTIFIC JOURNAL

# CHALLENGES IN MODERN MEDICINE



2024. Том 47, № 4

# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ

## 2024. Том 47, № 4

*До 2020 г. журнал издавался под названием «Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация»*

Журнал основан и зарегистрирован в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) в 1995 г. Включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК Российской Федерации с 2010 года. С 2020 года издается как электронный журнал. Публикация статей бесплатная.

Разделы журнала: 3.1.18 – внутренние болезни, 3.1.20 – кардиология, 3.1.9 – хирургия, 3.1.7 – стоматология.

**Учредитель:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

**Издатель:** НИУ «БелГУ».

Адрес издателя: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

#### Главный редактор

*О.А. Ефремова*, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института НИУ «БелГУ» (Белгород, Россия)

#### Заместители главного редактора

*А.Л. Ярош*, доктор медицинских наук, и.о. директора Медицинского института, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского института НИУ «БелГУ» (Белгород, Россия)

*А.В. Цимбалистов*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии медицинского института НИУ «БелГУ» (Белгород, Россия)

#### Научный редактор

*Л.А. Камыникова*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института НИУ «БелГУ» (Белгород, Россия)

#### Ответственный редактор

*В.А. Заводнов* (НИУ «БелГУ», Белгород, Россия)

#### Члены редколлегии:

*С.В. Виллевалде*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

*Ю.И. Бузиашвили*, доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева», академик РАН (Москва, Россия)

*С.Н. Гонтарев*, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ОГАУЗ «Стоматологическая поликлиника г. Старого Оскола» (Старый Оскол, Россия)

*В.К. Гостищев*, доктор медицинских наук, профессор Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, академик РАН (Москва, Россия)

*Е.Г. Григорьев*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом онкологии Иркутского государственного медицинского университета (Иркутск, Россия)

*Р.С. Карпов*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель научного направления Томского НИМЦ, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СибМУ Минздрава России (Томск, Россия)

*В.К. Леонтьев*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, начальник управления науки Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

*М.В. Локтионова*, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, (Москва, Россия)

*В.П. Михин*, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета (Курск, Россия)

*А.Г. Мрочек*, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, главный кардиолог Министерства здравоохранения Белоруссии, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения (Минск, Республика Беларусь)

*Ю.П. Островский*, доктор медицинских наук, профессор, академик Белорусской академии медицинских наук, лауреат Государственной премии Беларуси в области науки и техники, член-корреспондент НАН Беларуси, заместитель директора по инновационному развитию и высоким технологиям, заведующий лабораторией хирургии сердца РНПЦ «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь)

*С.В. Сирак*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии ИПДО Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)

*А.А. Слетов*, доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии общей практики НИУ «БелГУ» (Белгород, Россия)

*О.В. Хлынова*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера (Пермь, Россия)

*А.Ф. Черноусов*, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

*Ли Джакей*, кандидат медицинских наук, стоматолог Стоматологической клиники (Шэньчжэнь, Китай)

ISSN 2687-0940 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ЭЛ № ФС 77-77833 от 31 января 2020 г.

Выходит 4 раза в год.

Выпускающий редактор Ю.В. Мишенина. Корректура, компьютерная верстка и оригинал-макет А.Н. Оберемок. Редактор англоязычных текстов Е.С. Данилова.

E-mail: efremova@bsu.edu.ru.

Гарнитура Times New Roman, Arial Narrow, Impact. Уч.-изд. л. 11,3. Дата выхода 30.12.2024. Оригинал-макет подготовлен центром полиграфического производства НИУ «БелГУ». Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

## СОДЕРЖАНИЕ

### КАРДИОЛОГИЯ

- 439 **Колесникова Е.В., Мячина О.В., Пашков А.Н.**  
Свободно циркулирующая ДНК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
- 449 **Ромашенко О.В., Хохлов А.Л., Алфёров П.К., Якунченко Т.И., Пятакович Ф.А., Мевша О.В.**  
Влияние на липидный профиль комбинации аторвастатина и этилметилгидроксипиридина малата у пациентов с ишемической болезнью сердца
- 465 **Агиенко А.С., Трифонова М.В., Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Князев Е.Г., Артамонова Г.В.**  
Применение модели машинного обучения в прогнозе неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

### СТОМАТОЛОГИЯ

- 475 **Закиров Т.В., Брусницына Е.В., Иошенко Е.С., Торшина В.А., Омелькова Е.А.**  
Осведомленность учителей в вопросе оказания неотложной помощи при острой травме зубов у детей
- 484 **Студеникин Р.В., Воловиков О.И., Поволоцкий А.В., Сущенко А.В.**  
Цифровые технологии и искусственный интеллект в протоколе немедленной нагрузки на имплантаты при полной адентии
- 502 **Рапекта С.И., Антаков Г.И., Хохряков В.И., Султанова С.А., Лисков Н.Б.**  
Опыт проведения хирургической санации полости рта у пациента с прогрессирующей формой оссифицирующей фибродисплазии

### ХИРУРГИЯ

- 514 **Сазоненков М.А., Татаринцев А.М., Москалёв А.С., Исмаев Х.Х., Клименко Л.С., Москалёва Д.Д.**  
Механические протезы у взрослых при размере аортального кольца 17–21 мм с применением задней аортопластики и без нее
- 532 **Аксенов К.О., Лобанов С.Л., Аксенова Т.А., Лобанов Ю.С., Шербак В.А.**  
Острое повреждение почек при ургентной хирургической патологии: диагностическая роль биомаркеров

**CHALLENGES IN MODERN MEDICINE****2024. Volume 47, No. 4**

*Until 2020, the journal was published with the name "Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy"*

The journal was founded and registered in the Russian Science Citation Index (RSCI) in 1995. It has been included in the List of leading peer-reviewed scientific journals and publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation since 2010. Since 2020 it has been published as an electronic journal. Publication of articles is free.

Sections of the journal: 3.1.18 – internal diseases, 3.1.20 – cardiology, 3.1.9 – surgery, 3.1.7 – stomatology.

**Founder:** Federal state autonomous educational establishment of higher education "Belgorod State National Research University".

**Publisher:** Belgorod State National Research University "BelSU".

Address of publisher: 85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia.

**EDITORIAL BOARD OF JOURNAL****Chief editor**

*Olga A. Efremova*, Doctor of Sciences in Medicine, Head of the Department of Faculty Therapy at the Medical Institute of Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

**Deputy of chief editor**

*Andrey L. Iarosh*, Doctor of Sciences in Medicine, Head of the Department of Hospital Surgery at the Medical Institute of Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

*Alexander V. Tsimbalistov*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry at the Medical Institute of Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

**Scientific editor**

*Lyudmila A. Kamyshnikova*, Candidate of Sciences in Medicine at the Medical Institute of Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

**Executive Editor**

*Vasily A. Zavodnov*, Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

**Editorial board**

*Svetlana V. Villevalde*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Department of Cardiology, Faculty of Advanced Training, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)

*Yuri I. Buziashvili*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia)

*Sergey N. Gontarev*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Chief Doctor, Regional Public Independent Healthcare Institution "Stomatological Polyclinic of Stary Oskol" (Stary Oskol, Russia)

*Victor K. Gostishchev*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, The First Sechenov Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

*Evgeniy G. Grigoryev*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Scientific Center for Reconstructive and Restorative Surgery of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Surgery with a Course of Oncology, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)

*Rostislav S. Karpov*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the scientific direction of the Tomsk National Research Medical Center, scientific director of the Research Institute of Cardiology of Tomsk National Research Medical Center, professor of the department of faculty therapy of the Siberian Medical University (Tomsk, Russia)

*Valery K. Leontiev*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Science Department of the A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)

*Marina V. Loktionova*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Professor of the Department of Pediatric, Preventive Dentistry and Orthodontics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

*Vadim P. Mikhin*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 2, Kursk State Medical University (Kursk, Russia)

*Alexander G. Mrochek*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Chief Cardiologist of the Ministry of Health of Belarus, Director of the State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Cardiology» of the Ministry of Health of the Republic of Belarus (Minsk, Republic of Belarus)

*Yuri P. Ostrovsky*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Academician of the Belarusian Academy of Medical Sciences, Laureate of the State Prize of Belarus in the field of science and technology, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, deputy director for innovative development and high technologies, Head of the laboratory of heart surgery of the Republican Scientific and Practical Center "Cardiology" (Minsk, Republic of Belarus)

*Sergey V. Sirak*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Department of Stomatology at the Institute of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

*Alexander A. Sletov*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Professor of the Department of General Practice Dentistry at the Medical Institute of Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

*Olga V. Hlynova*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy of Academician E.A. Wagner Perm State Medical University (Perm, Russia)

*Alexander F. Chernousov*, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

*Li Jiaqi*, Ph.D. of Medical Sciences, dentist, Youmu Dental Clinic, China, Shenzhen

ISSN 2687-0940 (online)

The journal has been registered at the Federal service for supervision of communications information technology and mass media (Roskomnadzor). Mass media registration certificate ЭЛ № ФЦ 77-77833 of 31.01.2020.

Publication frequency: 4 times per year

Commissioning Editor Yu.V. Mishenina. Proofreading, computer imposition A.N. Oberemok. English text editor E.S. Danilova. E-mail: efremova@bsu.edu.ru. Typeface Times New Roman, Arial Narrow, Impact. Publisher's signature 11,3. Date of publishing: 30.12.2024. Dummy layout has been prepared by Belgorod State National Research University Centre of Polygraphic Production. Address: 85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russia

## CONTENTS

### CARDIOLOGY

- 439 **Kolesnikova E.V., Myachina O.V., Pashkov A.N.**  
Free-Circulating DNA in Patients with Chronic Heart Failure
- 449 **Romashchenko O.V., Khokhlov A.L., Alferov P.K., Yakunchenko T.I., Pyatakovich F.A., Mevsha O.V.**  
Effect of the Combination of Atorvastatin and Ethylmethylhydroxypyridine Malate on the Lipid Profile in Patients with Coronary Heart Disease
- 465 **Agienko A.S., Trifonova M.V., Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Knyazev E.G., Artamonova G.V.**  
Application of Machine Learning Model in Prediction of Adverse Cardiovascular Events

### STOMATOLOGY

- 475 **Zakirov T.V., Brusnitsyna E.V., Ioschenko E.S., Torshina V.A., Omelkova E.A.**  
Teachers' Awareness of Emergency Care for Acute Dental Trauma in Children
- 484 **Studenikin R.V., Volovikov O.I., Povolockii A.V., Sushchenko A.V.**  
Digital Technologies and Artificial Intelligence in the Protocol for Immediate Loading of Implants with Complete Edentia
- 502 **Rapekta S.I., Antakov G.I., Khokhryakov V.I., Sultanova S.A., Liskov N.B.**  
Experience in Conducting Oral Cavity Surgery in a Patient with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva

### SURGERY

- 514 **Sazonenkov M.A., Tatarintsev A.M., Moskalev A.S., Ismatov Kh.H., Klimenko L.S., Moskaleva D.D.**  
Mechanical Prostheses in Adults with an Aortic Ring Size of 17–21 mm with and without Posterior Aortoplasty
- 532 **Aksenov K.O., Lobanov S.L., Aksenova T.A., Lobanov Yu.S., Shcherbak V.A.**  
Acute Kidney Injury in Urgent Surgical Pathology: The Diagnostic Role of Biomarkers

# КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

УДК 616.12-008.46:576.38

DOI 10.52575/2687-0940-2024-47-4-439-448

Оригинальное исследование

## Свободно циркулирующая ДНК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Колесникова Е.В. <sup>1,2</sup>, Мячина О.В. <sup>1</sup>, Пашков А.Н. <sup>1</sup><sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,  
Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10;<sup>2</sup> Воронежская городская клиническая больница № 20,  
Россия, 394055, г. Воронеж, ул. Депутатская, 15E-mail: [elenaolimp03@mail.ru](mailto:elenaolimp03@mail.ru)

**Аннотация.** Целью данной работы стало изучение диагностической значимости уровня свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) в верификации диагноза «хроническая сердечная недостаточность» (ХСН), а также анализ возможного влияния значения фракции выброса левого желудочка и показателей биохимического анализа крови на исследуемый маркер. Материалы и методы. В исследование были включены 107 пациентов, являющихся частью диспансерной группы врача-кардиолога поликлиники с диагнозом ХСН. Группа сравнения (контроль) состояла из 74 человек аналогичного возраста и пола без хронической патологии. Всем пациентам выполнено лабораторное (клинический, биохимический анализы крови) и инструментальное обследование (электрокардиография, ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки). Пациенты также выполнили тест с 6-минутной ходьбой. Уровень сцДНК исследовали по методу, разработанному Лактионовым П.П., Тамкович С.Н. и Рыковой Е.Ю. (2005). Результаты. Диапазон концентраций сцДНК, необходимый для постановки диагноза ХСН, был равен 61–90 нг/мл, при этом рассчитанный показатель характеризовался «отличным» качеством модели распределения, согласно ROC-кривой. Кроме того, изучаемый маркер обратно пропорционален значению фракции выброса, то есть снижение сократительной способности миокарда сопровождается ростом сцДНК в крови пациентов. Обнаружена прямая корреляция сцДНК с уровнем мочевой кислоты, что связано с особенностями метаболизма пуриновых оснований. Заключение. Уровень сцДНК в плазме крови характеризуется достаточной диагностической ценностью и может использоваться как объективный биомаркер тяжести структурных нарушений у пациентов с ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, свободно циркулирующая ДНК, фракция выброса, сердечно-сосудистые заболевания, биомаркеры

**Для цитирования:** Колесникова Е.В., Мячина О.В., Пашков А.Н. 2024. Свободно циркулирующая ДНК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Актуальные проблемы медицины*, 47(4): 439–448. DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-439-448

**Финансирование:** работа выполнена без внешних источников финансирования.



## Free-Circulating DNA in Patients with Chronic Heart Failure

Elena V. Kolesnikova <sup>1,2</sup>, Olga V. Myachina <sup>1</sup>, Alexander N. Pashkov <sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Burdenko Voronezh State Medical University,  
10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

<sup>2</sup> Voronezh City Clinical Hospital No. 20,  
15 Deputatskaya St., Voronezh 394055, Russia

E-mail: [elenaolimp03@mail.ru](mailto:elenaolimp03@mail.ru)

**Abstract.** The purpose of this work was to study the significance of the level of free-circulating DNA (fcDNA) in verifying the diagnosis of chronic heart failure (CHF), and to analyze the possible influence of the left ventricular ejection fraction value and biochemical blood test parameters on the studied marker. Materials and methods. The study involved 107 people with CHF who were under the follow-up of a cardiologist. The comparison group (the control one) consisted of 74 people of the same age and gender without chronic pathology. All patients underwent laboratory (clinical, biochemical blood tests) and instrumental examination (electrocardiography, echocardiography, ultrasound examination of the abdominal organs, chest radiography). To assess exercise tolerance, patients took a 6-minute walking test. The concentration of fcDNA in the blood plasma in patients with CHF was determined according to the method proposed by Laktionov P.P., Tamkovich S.N. and Rykova E.Yu. (2005). Results. Values of fcDNA for diagnosing CHF were calculated to be 61–90 ng/ml, and this indicator demonstrated the “excellent” quality of the distribution model according to the ROC curve. In addition, the biomarker is inversely proportional to the value of the ejection fraction, that is, a decrease in myocardial contractility is accompanied by an increase in fcDNA in the blood. A direct correlation of fcDNA with the level of uric acid was found, which is associated with the characteristics of the metabolism of purine bases. Conclusion. The level of fcDNA in blood plasma is characterized by sufficient diagnostic value and can be used as an objective biomarker of the severity of structural disorders in patients with CHF.

**Keywords:** chronic heart failure, free-circulating DNA, ejection fraction, cardiovascular diseases, biomarkers

**For citation:** Kolesnikova E.V., Myachina O.V., Pashkov A.N. 2024. Free-Circulating DNA in Patients with Chronic Heart Failure. *Challenges in Modern Medicine*, 47(4): 439–448 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-439-448

**Funding:** The work was carried out without external sources of funding.

---

### Введение

По справедливому утверждению ряда авторов, ХСН рассматривается как крупнейшая неинфекционная пандемия XXI века, представляющая собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему [Бойцов, 2022; Roger, 2021]. Усилия, прилагаемые медицинским сообществом, для контроля над сложившейся ситуацией, имеют место на всех уровнях здравоохранения: на мировом, национальном и субъектовом. Бесчисленное количество зарубежных и отечественных научных работ, посвященных проблеме ХСН, обновляющиеся рекомендации по ведению пациентов Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца, Российского кардиологического общества, создание и внедрение в клиническую практику законодательной основы льготного обеспечения данной категории больных – все это позволяет оценить масштаб проводимой работы, в полной мере соответствующий и масштабу проблемы.

Известно, что ХСН является финальной стадией многих сердечно-сосудистых заболеваний [Беленков и др., 2011], поэтому одной из основных задач врача является максимально раннее выявление патологии, а также предупреждение ее развития у пациента [Поляков и др., 2021]. В виду сложности патофизиологических механизмов развития ХСН очевидно, что для точной диагностики необходимо использовать различные показатели, отражающие процесс прогрессирования данной патологии на разных уровнях: биохимическом, генетическом, кле-

точном и др. [Кожевникова, Беленков, 2021]. С учетом имеющихся сведений о роли иммуно-воспалительной теории в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний перспективным направлением представляется дальнейшее изучение маркеров системного повреждения тканей [Драпкина, Палаткина, 2014].

С середины XX века роль свободно циркулирующих нуклеиновых кислот была доказана у пациентов с онкологическими заболеваниями, что стало использоваться для ранней диагностики заболевания, а также в качестве показателя эффективности проводимых лечебных мероприятий [Stejskal et al., 2023]. Дальнейшее исследование биологических свойств свободно циркулирующих нуклеиновых кислот обеспечило их активное изучение и в других областях медицины [Bruno et al., 2020], в том числе при сердечно-сосудистой патологии. На сегодняшний день доступны работы, посвященные исследованию сцДНК при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН, однако сохраняется дефицит знаний о влиянии различных клинических и лабораторно-инструментальных данных пациента на уровень биомаркера.

Целью научно-исследовательской работы является изучение возможности применения сцДНК для верификации диагноза ХСН, в том числе определение порогового значения, а также исследование влияния показателей биохимического анализа крови и значения фракции выброса левого желудочка на данный биомаркер.

### Объекты и методы исследования

Базами для проведения научно-исследовательской работы стали БУЗ ВО «ВГКБ № 20», кафедры поликлинической терапии, биологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж.

Критерий включения: больные с верифицированным диагнозом ХСН в возрасте от 45 до 80 лет, подписавшие информированное добровольное согласие.

Критерии невключения: любое онкологическое заболевание, в том числе в анамнезе; IV функциональный класс (ФК) ХСН по Нью-Йоркской классификации (NYHA); III стадия ХСН по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко; острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев; острый инфаркт миокарда давностью менее 1 месяца; заболевания иммунной системы; острый или хронический вирусный гепатит В или С; установленные психические заболевания; злоупотребление психоактивными веществами и/или алкоголем.

Группа пациентов представлена 107 лицами с диагнозом ХСН, наблюдающихся амбулаторно у врача-кардиолога. Диагноз ХСН был установлен на основании критериев, изложенных в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества по ведению пациентов с ХСН (2020).

Контрольная группа состояла из 74 человек, сопоставимых по полу и возрасту, без хронической патологии и клинически благополучных на момент включения в исследование.

Обследование пациентов включало физикальный осмотр, клинические анализы крови и мочи, стандартный биохимический анализ крови, определение уровня натрий-уретического пептида (NT-proBNP), тест с 6-минутной ходьбой для определения функционального класса ХСН. Также обязательным было проведение электрокардиографии, ультразвукового исследования сердца и органов брюшной полости, рентгенографии органов грудной клетки.

Плазменную концентрацию сцДНК исследовали методом Лактионова П.П., Тамкович С.Н. и Рыковой Е.Ю. (2005).

1. К 500 мкл исследуемой плазмы крови добавляли 500 мкл раствора, содержащего 3 мг микшированного мелкодисперсного стекла (ММС) с 40 мМ этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) в 10 мМ трис-НСL-буфере трис-НСсL, рН = 6,4.

2. Смесь инкубировали на качалке в течение 5 минут, затем центрифугировали 10 сек при 1 000 об/мин. Надосадок удаляли. Осадок стекла дважды промывали буферным раствором, содержащим 4,5 мМ гуанидина тиоцианата («AppliChem GmBH», Германия) с 20 мМ ЭДТА в 10 мМ трис-НСL-буфере с трисНСL буфере, рН = 6,4. Стекло отделяли центрифугированием при 1 000 об/мин в течение 10 секунд. Надосадок удаляли.

3. Осадок стекла дважды промывали 25 % изопропанолом с 100 мМ NaCl в 10 мМ HCl, pH = 8. Стекло отделяли центрифугированием при 1 000 об/мин в течение 10 секунд. Надосадо́к удаляли декантацией.

4. ДНК с ММС выделяли элюированием 1 мл 5 мМ NaHCO<sub>3</sub>, pH = 8 в течение 2 минут, затем центрифугированием при 10 000 об./мин. Надосадо́к нейтрализовали 0,5 мл 40 мМ трис-HCl-буфером, pH = 7,1.

5. Далее добавляли 75 мкл DAPI (1 мкг в 1 мл в буфере Маклавейна, pH = 6,8), измеряли флуоресценцию на спектрофлуориметре Spekol («Analytik Jena AG», Германия; длина волны возбуждения – 360 нм, волны испускания – 480 нм). Измеряли процент возбуждения. Калибровочную кривую строили с использованием стандартного раствора фрагментированной ДНК тимуса теленка («Sigma-Aldrich», США).

### Результаты и их обсуждение

Первоначальный анализ уровня сцДНК у пациентов с ХСН и контрольной группы выявил достоверное отличие исследуемого биомаркера в данных группах. Средний уровень сцДНК в группе пациентов составил  $287,51 \pm 21,26$  нг/мл, у здоровых –  $55,77 \pm 3,59$  нг/мл ( $t_{расч.} = 8,62 > |t_{крит}| = 1,99$  ( $p < 0,01$ )).

Основываясь на частоте встречаемости показателей сцДНК в контрольной группе и группе с ХСН, сгенерировали границы распределения значений ДНК и просчитали частоты встречаемости испытуемых (рис. 1).

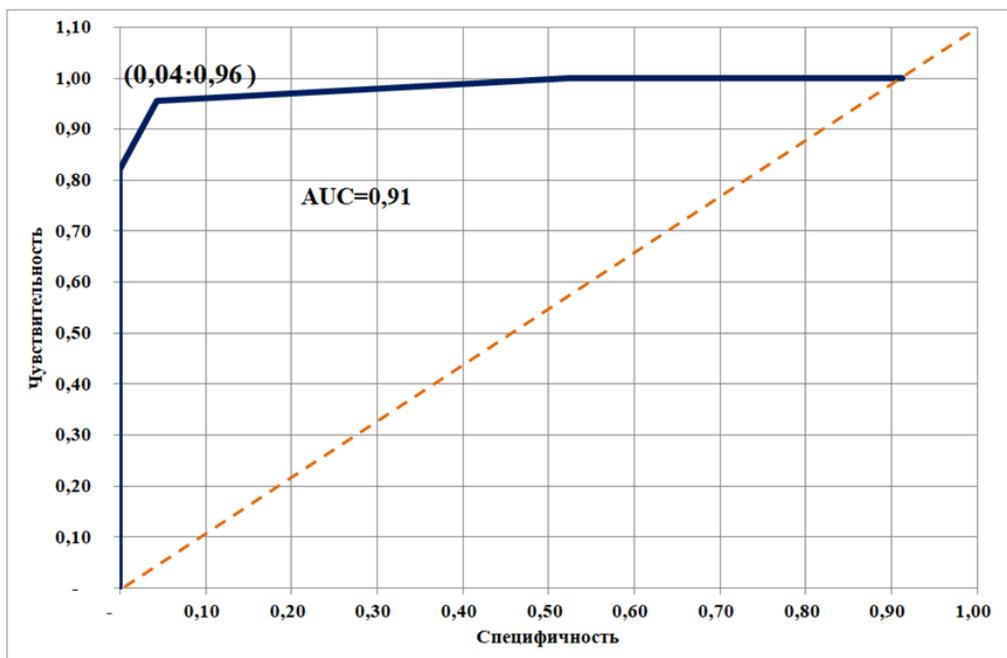


Рис. 1. ROC-кривая диагностической значимости уровня сцДНК в предположении диагноза ХСН  
Fig. 1. ROC curve of the diagnostic significance of fcDNA level in suggesting a diagnosis of CHF

На основании представленного распределения была построена ROC-кривая. Данная кривая строилась по частоте ложноположительных результатов (FPR) и частоте истинных положительных результатов (TPR). Далее рассчитывалась площадь под кривой AUC, которая составила 0,91, что соответствует «отличному» качеству предложенной модели распределения. Для определения порогового значения исследуемых величин был рассчитан оптимальный порог отсечения, который визуализируется на ROC-кривой как самая верхняя точка, максимально приближенная к левому верхнему углу диаграммы. Данный параметр соответствует значениям FPR (0,04) и TPR (0,96), критерии порогового значения сцДНК равны 61–90 нг/мл.

Согласно данным эхокардиографии, пациенты были разделены на следующие группы: с сохраненной ( $\geq 50\%$ , ХСНсФВ), с промежуточной (40–49 %, ХСНпФВ), с сниженной ( $< 40\%$ , ХСНнФВ) фракцией выброса левого желудочка (рис. 2). Данная классификация представлена в российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН (2020) и является основополагающей для определения так называемого фенотипа сердечной недостаточности.

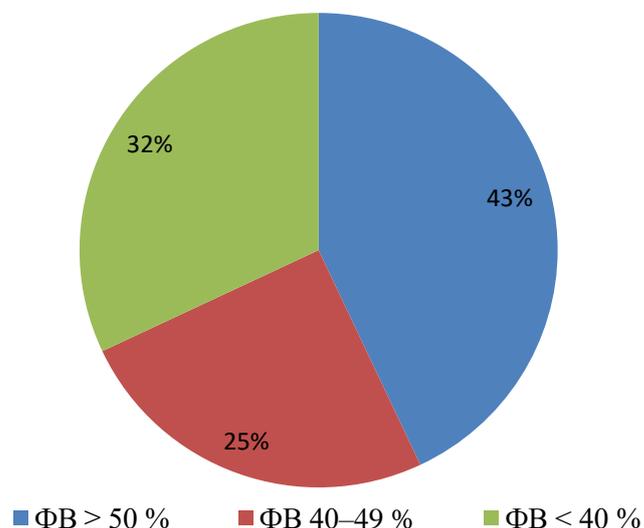


Рис. 2. Распределение больных по уровню ФВ

Fig. 2. Distribution of patients by EF level

На диаграмме наглядно отражено преобладание пациентов с сохраненной ФВ в исследуемой выборке, при этом средний показатель фракции выброса в группе ХСНсФВ был равен  $54,46 \pm 0,55\%$ , ХСНпФВ –  $44,52 \pm 0,55\%$ , ХСНнФВ –  $34,11 \pm 0,79\%$ .

Далее в каждой из представленных групп было рассчитано среднее значение уровня сцДНК. В группе ХСНсФВ оно составило  $113,1 \pm 7,3$  нг/мл, у пациентов с ХСНпФВ и ХСНнФВ –  $246,2 \pm 8,9$  нг/мл и  $634,7 \pm 25,8$  нг/мл соответственно. Отличия концентраций сцДНК были достоверными во всех изучаемых группах ( $p = 0,00$ ), при этом показатель увеличивался по мере ухудшения сократительной способности миокарда. Таким образом, пациенты со сниженной фракцией выброса имели максимальный уровень сцДНК, превышающий значение в группах с сохраненной и промежуточной ФВ в 5,6 и 2,6 раза соответственно.

Результаты корреляционного анализа биохимических показателей крови и уровней сцДНК в группах, сформированных по критерию «ФВ», представлены в таблице 1.

Таблица 1

Table 1

Значение коэффициента парной корреляции для сцДНК

The value of the pairwise correlation coefficient for fcDNA

	ФВ $\geq 50\%$	ФВ 40–49 %	ФВ $< 40\%$
сцДНК	1	1	1
Общий холестерин	не знач.	не знач.	не знач.
Креатинин	не знач.	не знач.	не знач.
Мочевая кислота	не знач.	<b>0,57*</b>	<b>0,34*</b>



Исходя из полученных данных, можно сделать следующий вывод: показатель сцДНК имеет прямую связь с уровнем мочевого кислоты с силой связи от умеренной (в группе ХСН-ФВ) до заметной (в группе ХСНпФВ).

### Обсуждение

Свободно циркулирующая ДНК – это низкомолекулярные фрагменты двуцепочечной геномной ДНК, состоящие из коротких (70–200 пар оснований) и длинных (до 21 тыс. пар оснований) отрезков [Oellerich et al., 2019]. Существует два наиболее вероятных источника сцДНК в организме: пассивный выход в результате клеточной гибели (апоптоз и некроз) и активное высвобождение путем клеточной секреции [Mattox et al., 2023]. Поддержанию длительной циркуляции сцДНК в кровотоке способствует, во-первых, связь сцДНК с белками крови, во-вторых, организация нуклеинового материала в апоптотические тельца или в нуклеосомы [Han, 2020]. Физиологическая концентрация сцДНК в организме составляет 10–100 нг/мл [Teo et al., 2019].

Роль сцДНК при сердечно-сосудистой патологии продолжает активно изучаться. Доступны работы, свидетельствующие о значимом повышении сцДНК при артериальной гипертензии [Трофимова и др., 2022] и ИБС [Polina et al., 2020], при этом главной причиной увеличения содержания сцДНК в крови считается апоптотическая гибель кардиомиоцитов [Wu et al., 2017]. Работы, изучающие сцДНК у пациентов с ХСН, также приводят убедительные доказательства значимого повышения уровня сцДНК у таких больных, что можно применять в том числе в качестве прогностического маркера [Yokokawa et al., 2020], однако они не учитывают клиничко-инструментальные характеристики пациентов (фракция выброса, стадия ХСН и др.), тем самым оставляют без внимания влияние этих важных критериев.

В ходе первоначального анализа была рассчитана средняя концентрация сцДНК у лиц с ХСН ( $287,51 \pm 21,26$  нг/мл) и в контрольной группе ( $55,77 \pm 3,59$  нг/мл). Выявленные отличия являлись статистически значимыми, что подтверждает роль сцДНК при сердечно-сосудистой патологии. Далее на основании полученного среднего значения сцДНК в группе пациентов был рассчитан минимальный уровень сцДНК, так называемое пороговое значение, необходимое для предположения диагноза ХСН. Диапазон концентраций составил 61–90 нг/мл, при этом данный уровень продемонстрировал высокую диагностическую значимость на основании результатов ROC-кривой.

Важным критерием для любого лабораторного маркера является не только его роль в диагностировании заболевания, но также возможность коррелировать с клиническими показателями, отражая тяжесть состояния пациента [Конради, 2021; Kurlianskaya et al., 2020]. Для больных, страдающих ХСН, одним из наиболее важных клиничко-инструментальных параметров является фракция выброса левого желудочка. Анализ пациентов по уровню ФВ выявил преобладание больных с сохраненной фракцией выброса, что подтверждается и общепопуляционной тенденцией к увеличению распространенности данного фенотипа ХСН [Ощепкова и др., 2015; Vorlaug, 2020]. Изучение уровня сцДНК у пациентов с сохраненной, промежуточной и сниженной ФВ обнаружило достоверные отличия во всех группах относительно друг друга, с максимальной концентрацией у лиц с ФВ < 40 %. Таким образом, была доказана обратная зависимость между уровнем сцДНК и значением фракции выброса, что можно использовать как дополнительный критерий для объективной оценки клинического статуса больного.

Объяснением выявленной взаимосвязи между уровнем мочевого кислоты и сцДНК может служить то обстоятельство, что мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуриновых оснований, которые, в свою очередь, входят в состав ДНК [Липатов и др., 2021]. Гибель клеток приводит к распаду ДНК, образованию свободных нуклеотидов, в частности пуриновой группы, и, следовательно, увеличению синтеза мочевого кислоты.

## Выводы

Проведенное исследование посвящено изучению сцДНК при хронической сердечной недостаточности. Был рассчитан диапазон пороговых концентраций, позволяющий предположить диагноз ХСН, равный 61–90 нг/мл, а среднее значение сцДНК в исследуемой группе пациентов составило  $287,51 \pm 21,26$  нг/мл. Анализ связи уровня сцДНК и показателя ФВ выявил обратную зависимость между данными параметрами. Так, концентрация сцДНК у пациентов с ФВ < 40 % превосходила аналогичный показатель в группе больных с ФВ  $\geq 50$  % практически в 6 раз ( $634,7 \pm 25,8$  нг/мл и  $113,1 \pm 7,3$  нг/мл соответственно). Наличие единичной корреляции с исследуемыми показателями биохимического анализа крови, а именно с уровнем мочевой кислоты, характеризует достаточную самостоятельность данного биомаркера. Полученные закономерности дают возможность для дальнейшего изучения уровня сцДНК как перспективного биомаркера при сердечно-сосудистой патологии.

## Список литературы

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С. 2011. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Сердечная недостаточность. 12(64): 63–68.
- Бойцов С.А. 2022. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. Терапевтический архив. 94(1): 5–8. doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201317
- Драпкина О.М., Палаткина Л.О. 2014. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 10(3): 317–321.
- Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. 2021. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. Кардиология. 61(5): 4–16. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
- Конради А.О. 2022. Биомаркеры, их типы и основы применения в персонализированной медицине. Российский журнал персонализированной медицины. 2(3): 6–16. doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-3-6-16
- Липатов И.А., Букша И.А. 2021. Патохимические процессы при подагре. Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 4(16): 67–74. doi: 10.24411/2409-4102-2021-10410
- Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатлыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. 2015. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 55(5): 22–28. doi:10.18565/cardio.2015.5.22-28
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галявич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. 2021. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 61(4): 4–14. doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628
- Трофимова Е.А., Киреева В.В., Усольцев Ю.К., Кирильчик С.В., Лепехова С.А., Апарцин К.А. 2022. Свободно циркулирующая ДНК у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском. Российский кардиологический журнал. 27(4): 4709. doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4709
- Borlaug B.A. 2020. Evaluation and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Nature Reviews Cardiology. 17: 559–573. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2
- Bruno D.C.F., Donatti A., Martin M., Almeida V.S., Geraldís J.C., Oliveira F.S., Dogini D.B., Lopes-Cendes I. 2020. Circulating Nucleic Acids in the Plasma and Serum as Potential Biomarkers in Neurological Disorders. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 53(10): 9881. doi: 10.1590/1414-431x20209881
- Han D.S.C., Ni M., Chan R.W.Y., Chan V.W.H., Lui K.O., Chiu R.W.K., Lo Y.M.D. 2020. The Biology of Cell-free DNA Fragmentation and the Roles of DNASE1, DNASE1L3, and DFFB. American Journal of Human Genetics. 106(2): 202–214. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.01.008



- Kurlianskaya E.K., Mrochek A.G., Denisevich T.L., Kaliadka M.G., Russkich I.I. 2020. The Prognostic Role of Biomarkers in Patients with Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 60(1): 16–22. doi: 10.18087/cardio.2020.1.n882
- Mattox A.K., Douville C., Wang Y., Popoli M., Ptak J., Silliman N., Dobbyn L., Schaefer J., Lu S., Pearlman A.H., Cohen J.D., Tie J., Gibbs P., Lahouel K., Bettgowda C., Hruban R.H., Tomasetti C., Jiang P., Chan K.C.A., Lo Y.M.D., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B. 2023. The Origin of Highly Elevated Cell-Free DNA in Healthy Individuals and Patients with Pancreatic, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer. *Cancer Discovery*. 13(10): 2166–2179. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1252
- Oellerich M., Schütz E., Beck J., Walson P.D. 2019. Circulating Cell-Free DNA-Diagnostic and Prognostic Applications in Personalized Cancer Therapy. *Therapeutic Drug Monitoring*. 41(2): 115–120. doi: 10.1097/FTD.0000000000000566
- Polina I.A., Ilatovskaya D.V., DeLeon-Pennell K.Y. 2020. Cell free DNA as a Diagnostic and Prognostic Marker for Cardiovascular Diseases. *Clinica Chimica Acta*. 503: 145–150. doi: 10.1016/j.cca.2020.01.013
- Roger V.L. 2021. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circulation Research*. 128(10): 1421–1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
- Stejskal P., Goodarzi H., Srovnal J., Hajdúch M., van 't Veer L.J., Magbanua M.J.M. 2023. Circulating Tumor Nucleic Acids: Biology, Release Mechanisms, and Clinical Relevance. *Molecular Cancer*. 22(1): 15. doi: 10.1186/s12943-022-01710-w
- Teo Y.V., Capri M., Morsiani C., Pizza G., Faria A.M.C., Franceschi C., Neretti N. 2019. Cell-free DNA as a Biomarker of Aging. *Aging Cell*. 18(1): 12890. doi: 10.1111/ace1.12890
- Wu B., Ni H., Li J., Zhuang X., Zhang J., Qi Z., Chen Q., Wen Z., Shi H., Luo X., Jin B. 2017. The Impact of Circulating Mitochondrial DNA on Cardiomyocyte Apoptosis and Myocardial Injury after TLR4 Activation in Experimental Autoimmune Myocarditis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 42(2): 713–728. doi: 10.1159/000477889
- Yokokawa T., Misaka T., Kimishima Y., Shimizu T., Kaneshiro T., Takeishi Y. 2020. Clinical Significance of Circulating Cardiomyocyte-Specific Cell-Free DNA in Patients with Heart Failure: A Proof-of-Concept Study. *Canadian Journal of Cardiology*. 36(6): 931–935. doi: 10.1016/j.cjca.2019.10.016

## References

- Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T., Fomin I.V., Badin Ju.V., Poljakov D.S. 2011. True Prevalence of CHF in the European Part of the Russian Federation (Hospital Stage). *Heart Failure*. 12(64): 63–68 (in Russian).
- Bojcov S.A. 2022. Chronic Heart Failure: Evolution of Etiology, Prevalence and Mortality over the Past 20 Years. *Terapevticheskij arhiv*. 94(1): 5–8 (in Russian).
- Drapkina O.M., Palatkina L.O. 2014. New Emphasis in the Study of the Pathogenesis of Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Focus on Inflammatory Markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 10(3): 317–321 (in Russian).
- Kozhevnikova M.V., Belenkov Ju.N. 2021. Biomarkers of Heart Failure: Present and Future. *Cardiology*. 61(5): 4–16 (in Russian).
- Konradi A.O. 2022. Biomarkers, Their Types and Basis for Use in Personalized Medicine. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2(3): 6–16 (in Russian).
- Lipatov I.A., Buksha I.A. 2021. Pathochemical Processes in Gout. *Bulletin CSU. Education and Healthcare*. 4(16): 67–74 (in Russian).
- Oshhepkova E.V., Lazareva N.V., Satlykova D.F., Tereshhenko S.N. 2015. First Results of the Russian Register of Chronic Heart Failure. *Cardiology*. 55(5): 22–28 (in Russian).
- Poljakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T., Artem'eva E.G., Badin Ju.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galjavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziolova N.A., Malenkova V.Ju., Mal'chikova S.V., Mareev Ju.V., Smirnova E.A., Tarlovskaja E.I., Shherbinina E.V., Jakushin S.S. 2021. Chronic Heart Failure in the Russian Federation: What Has Changed Over 20 Years of Observation? Results of the EPOCHA-CHF Study. *Cardiology*. 61(4): 4–14 (in Russian).
- Trofimova E.A., Kireeva V.V., Usol'cev Ju.K., Kiril'chik S.V., Lepehova S.A., Aparcin K.A. 2022. Free Circulating DNA in Hypertensive Patients with High Cardiovascular Risk. *Russian Journal of Cardiology*. 27(4): 4709 (in Russian).

- Borlaug B.A. 2020. Evaluation and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 17: 559–573. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2
- Bruno D.C.F., Donatti A., Martin M., Almeida V.S., Geraldis J.C., Oliveira F.S., Dogini D.B., Lopes-Cendes I. 2020. Circulating Nucleic Acids in the Plasma and Serum as Potential Biomarkers in Neurological Disorders. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 53(10): 9881. doi: 10.1590/1414-431x20209881
- Han D.S.C., Ni M., Chan R.W.Y., Chan V.W.H., Lui K.O., Chiu R.W.K., Lo Y.M.D. 2020. The Biology of Cell-free DNA Fragmentation and the Roles of DNASE1, DNASE1L3, and DFFB. *American Journal of Human Genetics*. 106(2): 202–214. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.01.008
- Kurlianskaya E.K., Mrochek A.G., Denisevich T.L., Kaliadka M.G., Russkich I.I. 2020. The Prognostic Role of Biomarkers in Patients with Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 60(1): 16–22. doi: 10.18087/cardio.2020.1.n882
- Mattox A.K., Douville C., Wang Y., Popoli M., Ptak J., Silliman N., Dobbyn L., Schaefer J., Lu S., Pearlman A.H., Cohen J.D., Tie J., Gibbs P., Lahouel K., Bettegowda C., Hruban R.H., Tomasetti C., Jiang P., Chan K.C.A., Lo Y.M.D., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B. 2023. The Origin of Highly Elevated Cell-Free DNA in Healthy Individuals and Patients with Pancreatic, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer. *Cancer Discovery*. 13(10): 2166–2179. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1252
- Oellerich M., Schütz E., Beck J., Walson P.D. 2019. Circulating Cell-Free DNA-Diagnostic and Prognostic Applications in Personalized Cancer Therapy. *Therapeutic Drug Monitoring*. 41(2): 115–120. doi: 10.1097/FTD.0000000000000566
- Polina I.A., Ilatovskaya D.V., DeLeon-Pennell K.Y. 2020. Cell free DNA as a Diagnostic and Prognostic Marker for Cardiovascular Diseases. *Clinica Chimica Acta*. 503: 145–150. doi: 10.1016/j.cca.2020.01.013
- Roger V.L. 2021. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circulation Research*. 128(10): 1421–1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
- Stejskal P., Goodarzi H., Srovnal J., Hajdúch M., van 't Veer L.J., Magbanua M.J.M. 2023. Circulating Tumor Nucleic Acids: Biology, Release Mechanisms, and Clinical Relevance. *Molecular Cancer*. 22(1): 15. doi: 10.1186/s12943-022-01710-w
- Teo Y.V., Capri M., Morsiani C., Pizza G., Faria A.M.C., Franceschi C., Neretti N. 2019. Cell-free DNA as a Biomarker of Aging. *Aging Cell*. 18(1): 12890. doi: 10.1111/acer.12890
- Wu B., Ni H., Li J., Zhuang X., Zhang J., Qi Z., Chen Q., Wen Z., Shi H., Luo X., Jin B. 2017. The Impact of Circulating Mitochondrial DNA on Cardiomyocyte Apoptosis and Myocardial Injury after TLR4 Activation in Experimental Autoimmune Myocarditis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 42(2): 713–728. doi: 10.1159/000477889
- Yokokawa T., Misaka T., Kimishima Y., Shimizu T., Kaneshiro T., Takeishi Y. 2020. Clinical Significance of Circulating Cardiomyocyte-Specific Cell-Free DNA in Patients with Heart Failure: A Proof-of-Concept Study. *Canadian Journal of Cardiology*. 36(6): 931–935. doi: 10.1016/j.cjca.2019.10.016

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 31.08.2024

Поступила после рецензирования 04.10.2024

Принята к публикации 07.11.2024

Received August 31, 2024

Revised October 04, 2024

Accepted November 07, 2024

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Колесникова Елена Викторовна**, соискатель кафедры поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, врач-кардиолог, Воронежская городская клиническая больница № 20, г. Воронеж, Россия

[ORCID:0009-0001-7622-1438](https://orcid.org/0009-0001-7622-1438)

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Elena V. Kolesnikova**, External PhD Student of the Department of Outpatient Therapy, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Cardiologist, Voronezh City Clinical Hospital No. 20, Voronezh, Russia



**Мячина Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

 [ORCID: 0000-0002-6124-4469](https://orcid.org/0000-0002-6124-4469)

**Пашков Александр Николаевич**, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры биологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

 [ORCID: 0000-0003-2454-0397](https://orcid.org/0000-0003-2454-0397)

**Olga V. Myachina**, Doctor of Sciences in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Biology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

**Alexander N. Pashkov**, Doctor of Sciences in Biology, Professor, Professor of the Department of Biology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

УДК 678.048:615.214.31:616.12-005.41-08  
DOI 10.52575/2687-0940-2024-47-4-449-464  
Оригинальное исследование

## Влияние на липидный профиль комбинации аторвастатина и этилметилгидроксипиридина малата у пациентов с ишемической болезнью сердца

Ромашенко О.В.<sup>1,2</sup> , Хохлов А.Л.<sup>2</sup> , Алфёров П.К.<sup>1,3</sup> ,  
Якунченко Т.И.<sup>1</sup> , Пятакович Ф.А.<sup>1</sup> , Мевша О.В.<sup>1</sup>

<sup>1)</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85;

<sup>2)</sup> Ярославский государственный медицинский университет,  
Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5;

<sup>3)</sup> Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа,  
Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, дом 8/9

E-mail: [RomashenkoOV@gmail.com](mailto:RomashenkoOV@gmail.com)

**Аннотация.** Цель: определить характер влияния комбинации аторвастатина и этилметилгидроксипиридина малата на липидный профиль пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Было проведено пилотное рандомизированное клиническое исследование 60 пациентов с ИБС. Пациентов делили на две равнозначные группы: I группу (n = 30) составили пациенты, получавшие базисную терапию ИБС (антиагреганты, статины, бета-адреноблокаторы, антиангинальные средства) с дозировкой аторвастатина 20 мг/сут; II группу (n = 30) – пациенты, получавшие дополнительно к базисным средствам с аторвастатином 20 мг/сут этилметилгидроксипиридина малат в таблетированной форме в дозе 300 мг в сутки со снижением дозировки аторвастатина до 10 мг/сут на амбулаторном этапе наблюдения. Пациенты были комплексно обследованы с оценкой липидного профиля крови. При исходной гиперхолестеринемии в I группе больных спустя 60 дней лечения уровень общего холестерина (ХС) уменьшился на 25 % с  $6,63 \pm 0,33$  до  $4,95 \pm 0,45$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) снизился на 32 % с  $4,31 \pm 0,32$  до  $2,91 \pm 0,45$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), коэффициент атерогенности ( $K_a$ ) уменьшился на 32 % с  $5,06 \pm 0,67$  до  $3,43 \pm 0,63$  ( $p > 0,05$ ); во II группе больных при исходной гиперхолестеринемии уровень общего ХС уменьшился на 34 % с  $6,98 \pm 0,50$  до  $4,58 \pm 0,47$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), уровень ХС ЛПНП снизился на 47 % с  $4,53 \pm 0,48$  до  $2,39 \pm 0,54$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ),  $K_a$  уменьшился на 47 % с  $4,59 \pm 0,55$  до  $2,44 \pm 0,39$  ( $p < 0,01$ ). При исходно нормальных значениях холестерина сыворотки крови (до 5,0 ммоль/л) достоверной разницы между группами сравнения в динамике лечения не выявлено. Получены доказательства синергичного влияния комбинации аторвастатина и антиоксидантного препарата этилметилгидроксипиридина малата на липидный профиль пациентов с ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, аторвастатин, антиоксиданты (этилметилгидроксипиридина малат), лечение

**Для цитирования:** Ромашенко О.В., Хохлов А.Л., Алфёров П.К., Якунченко Т.И., Пятакович Ф.А., Мевша О.В. 2024. Влияние на липидный профиль комбинации аторвастатина и этилметилгидроксипиридина малата у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Актуальные проблемы медицины*, 47(4): 449–464. DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-449-464

**Финансирование:** работа выполнена при финансовой поддержке ООО «Медимэкс» (г. Курган, Россия).



## Effect of the Combination of Atorvastatin and Ethylmethylhydroxypyridine Malate on the Lipid Profile in Patients with Coronary Heart Disease

Olesya V. Romashchenko<sup>1,2</sup> , Alexandr L. Khokhlov<sup>2</sup> , Petr K. Alferov<sup>1,3</sup> ,  
Tatiana I. Yakunchenko<sup>1</sup> , Felix A. Pyatakovich<sup>1</sup> , Olga V. Mevsha<sup>1</sup> 

<sup>1)</sup> Belgorod State National Research University,  
85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russia;

<sup>2)</sup> Yaroslavl State Medical University,  
5 Revolyucionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;

<sup>3)</sup> St. Joseph Belgorod Regional Clinical Hospital,  
8/9 Nekrasov St., Belgorod 308007, Russia

E-mail: [RomashenkoOV@gmail.com](mailto:RomashenkoOV@gmail.com)

**Abstract.** Objective: to determine the nature of the effect of combining atorvastatin with the antioxidant drug ethylmethylhydroxypyridine malate on the lipid profile of patients with coronary heart disease. A pilot randomized clinical trial of 60 patients with coronary artery disease was carried out. The patients were divided into two equal groups. The first group (n = 30) consisted of patients who received basic therapy for coronary artery disease (antiplatelet agents, statins, beta-blockers, antianginal drugs) with a dosage of atorvastatin 20 mg/day. In the second one (n = 30), in addition to the basic drugs with 20 mg/day of atorvastatin, patients received ethylmethylhydroxypyridine malate in tablet form at a dose of 300 mg per day. The patients were comprehensively examined with an assessment of the lipid profile in the blood. With initial hypercholesterolemia in the first group of patients after 60 days of treatment, the level of total cholesterol decreased by 25 % from  $6,63 \pm 0,33$  to  $4,95 \pm 0,45$  mmol/l ( $p < 0,01$ ), the level of low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) decreased by 32 % from  $4,31 \pm 0,32$  to  $2,91 \pm 0,45$  ( $p < 0,05$ ), and the atherogenic coefficient (Ca) decreased by 32 % from  $5,06 \pm 0,67$  to  $3,43 \pm 0,63$  ( $p > 0,05$ ). In the second group, the level of total cholesterol decreased by 34 % from  $6,98 \pm 0,50$  to  $4,58 \pm 0,47$  mmol/l ( $p < 0,01$ ), the level of LDL cholesterol decreased by 47 % from  $4,53 \pm 0,48$  to  $2,39 \pm 0,54$  ( $p < 0,01$ ) and Ca decreased by 47 % from  $4,59 \pm 0,55$  to  $2,44 \pm 0,39$  ( $p < 0,01$ ). With initially normal values of serum cholesterol (up to 5,0 mmol/l). No significant difference between the comparison groups in the dynamics of treatment was revealed. The synergistic effect of the combination of atorvastatin and the antioxidant drug ethylmethylhydroxypyridine malate on the lipid profile of patients with coronary heart disease has been proven.

**Keywords:** coronary artery disease, patients, statins (atorvastatin), antioxidants (ethylmethylhydroxypyridine malate), treatment, efficacy

**For citation:** Romashchenko O.V., Khokhlov A.L., Alferov P.K., Yakunchenko T.I., Pyatakovich F.A., Mevsha O.V. 2024. Effect of the Combination of Atorvastatin and Ethylmethylhydroxypyridine Malate on the Lipid Profile in Patients with Coronary Heart Disease. *Challenges in Modern Medicine*, 47(4): 449–464 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-449-464

**Funding:** the work was carried out with the financial support of Medimex LLC (Kurgan, Russia).

### Введение

Широкая распространённость и высокая смертность от ИБС в нашей стране и зарубежом нацеливают на поиск рациональных комбинаций лекарственных средств при лечении больных [Усачёва и др., 2021; Шарапова и др., 2022; Ralaranawa, Sivakanesan, 2021]. Комплексная фармакотерапия должна быть патогенетически обоснованной и обладать доказанной эффективностью [Ежов и др., 2023].

Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям по лечению стабильной ИБС. снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) является основной стратегией комплексной фармакотерапии, нацеленной на улучшение прогноза

[Ежов и др., 2023; Knuuti et al., 2020; Virani et al., 2023]. Лидирующим классом гиполипидемических средств по-прежнему считаются статины (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), несмотря на то, что монотерапия статинами без их сочетания с другими классами гиполипидемических средств не достигает требуемого уровня эффективности [Ежов и др., 2023; Knuuti et al., 2020; Ray et al., 2022; Masana et al., 2023; Virani et al., 2023].

Оценивают эффективность гиполипидемической терапии по уровню достижения целевых цифр ХС ЛПНП, который зависит от степени риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. У пациентов с ИБС, которые относятся к категории очень высокого риска, согласно последним клиническим рекомендациям по лечению хронической ишемической болезни сердца (2020, 2023) и дислипидемий (2023), целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 1,4 ммоль/л [Кухарчук и др., 2020; Ежов и др., 2023; Grundy et al., 2019; Knuuti et al., 2020; Mach et al., 2020; Virani et al., 2023]. Для этих целей рекомендовано использовать высокие дозы статинов – аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг [Ежов и др., 2023; Visseren et al., 2021; Virani et al., 2023]. Однако применение высоких доз статинов в клинической практике ассоциируется с развитием ряда побочных эффектов, среди которых печёночный цитолитический синдром с повышением уровней трансаминаз в крови [Mach et al., 2018; Mizrahi et al., 2018], миопатия и рабдомиолиз [Mach et al., 2018; Newman, 2022]; когнитивные расстройства и периферическая нейропатия с увеличением частоты развития геморрагического инсульта [Mach et al., 2018]; могут развиваться нарушения репродуктивной функции у мужчин и женщин – снижение либидо, импотенция, нарушение эякуляции и сперматогенеза, метроррагия [Rejraji et al., 2014; Sokalska et al., 2014]. Имеются литературные данные об ухудшении углеводного обмена и прогрессировании сахарного диабета при длительном приёме статинов [Mach et al., 2018; Newman, 2022], а также об увеличении частоты возникновения злокачественных новообразований при существенном снижении уровня холестерина при длительном применении статинов [Renman et al., 2017].

Ввиду ухудшения переносимости статинов с повышением их дозировки до максимальной и в связи с недостижением низких целевых значений ХС ЛПНП путём монотерапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, рекомендовано комбинированное назначение гиполипидемических средств с разным механизмом действия. В качестве второго гиполипидемического средства предлагается использовать селективный ингибитор абсорбции холестерина и некоторых растительных стероидов в кишечнике – эзетимиб, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового 9-го типа (PCSK9) – алирокумаб, эволокумаб или малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (миРНК) к матричной РНК PCSK9 – инклизипан [Ежов и др., 2023; Knuuti et al., 2020; Abdul-Rahman et al., 2022; Ray et al., 2022; Masana et al., 2023; Virani et al., 2023]. Такая комбинированная гиполипидемическая терапия приводит к повышению эффективности лечения, но не безопасности (количество побочных эффектов возрастает). Таким образом, остаётся ниша для дальнейших исследований возможных рациональных комбинаций лекарственных средств, способных улучшить профиль эффективности и безопасности гиполипидемической фармакотерапии.

Мы предположили, что комбинация статина с антиоксидантом может способствовать повышению эффективности и безопасности гиполипидемической терапии ввиду наличияплейотропного гиполипидемического свойства у некоторых антиоксидантов, описанного в официальных инструкциях по их медицинскому применению. Известно, что активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) является одним из ведущих патогенетических механизмов развития атеросклероза. В этой связи было бы логичным предположить потенциальную пользу от применения лекарственного препарата, подавляющего ПОЛ, в комплексном лечении пациентов с ИБС, что было показано в ряде небольших клинических исследований [Hadzi-Petrushev et al., 2018; Romaschenko et al., 2020]. По нашему мнению, антиоксиданты следует использовать строго индивидуально для получения эффективности, а отсутствие учёта индивидуальных особенностей пациентов в крупномасштабных исследованиях объясняет отсутствие популяцион-



ного эффекта данной группы препаратов на прогноз [Romaschenko et al., 2022]. Поскольку в показаниях к назначению некоторых препаратов антиоксидантного ряда значится «ИБС», мы сочли возможным с этической точки зрения изучить возможный плеiotропный гиполлипидемический эффект у этилметилгидроксипиридина малата (ЭМГПМ) в комбинации со статином.

**Целью** настоящего исследования явилось определение характера влияния комбинации аторвастатина и этилметилгидроксипиридина малата на липидный профиль пациентов с ишемической болезнью сердца.

**Материал и методы.** Нами было проведено пилотное открытое рандомизированное сравнительное исследование 60 пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса (ФК). Диагноз устанавливали на основании комплекса данных исследований согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Стабильная ишемическая болезнь сердца» 2020 года [Барбараш и др., 2020].

Критериями включения в исследование явились:

- наличие стабильной стенокардии напряжения I–III ФК;
- допустимо наличие сопутствующей патологии – первичной артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности I–IIА стадии, I–III ФК, нарушений ритма сердца, сахарного диабета II типа;
- наличие добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились:

- отсутствие стабильной стенокардии напряжения I–III ФК;
- острый коронарный синдром;
- наличие острого воспалительного процесса любой локализации;
- острая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность IIБ – III стадии, IV ФК;
- отсутствие согласия пациента на участие в исследовании.

Пациенты были разделены на две равнозначные группы путём рандомизации – по 30 человек в каждой группе:

I группа – пациенты, получавшие базисную терапию стабильной стенокардии: антитромбоцитарные препараты (только аспирин в дозе 75 мг/сут), гиполлипидемические средства (аторвастатин в дозе 20 мг/сут), бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и нитраты.

II группа – пациенты, получавшие на фоне базисной терапии дополнительно этилметилгидроксипиридина малат в дозе 100 мг 3 раза в сутки в таблетках под язык на протяжении 10–14 дней стационарного лечения и 46–50 дней амбулаторно. Базисная терапия в данной группе наблюдения изменялась на амбулаторном этапе – снижалась дозировка аторвастатина в 1/2 до 10 мг/сут (в стационаре эти пациенты получали аторвастатин в дозе 20 мг/сут).

Наша позиция применения умеренно интенсивной терапии статином обусловлена, во-первых, умеренно повышенным исходным уровнем холестерина ЛПНП у наших пациентов (в среднем  $3,34 \pm 0,12$  ммоль/л), что является приемлемым согласно последним международным и отечественным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ишемической болезнью сердца (хронической коронарной болезнью) (2020, 2023) [Барбараш и др., 2020; Virani et al., 2023], и, во-вторых, нашим предположением о возможном положительном влиянии добавления антиоксиданта на липидный профиль, что может потенциально уменьшить потребность в основном гиполлипидемическом препарате. Более того, обнаруженные в многонациональных рандомизированных исследованиях данные о меньшей прогностической значимости уровня холестерина ЛПНП в сравнении с показателями воспаления (С-реактивный белок в крови) в развитии кардиоваскулярных осложнений [Ridker et al., 2023] подтверждает идею о необходимости умеренного снижения уровня холестерина ЛПНП и открывает перспективы включения в программу лечения дополнительно к статинам лекарственных препаратов с противовоспалительной активностью.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести течения основной патологии и медикаментозной терапии. Продолжительность наблюдения за больными составила до

60 дней (стационарный плюс амбулаторный период наблюдения) с оценкой состояния больных в исходном состоянии (при поступлении в стационар), при выписке из стационара и по окончании амбулаторного этапа наблюдения.

Клиническое исследование проведено в соответствии со стандартами GCP, было одобрено локальным этическим комитетом Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа (Протокол № 3 от 24.03.2018).

Для определения гиполипидемического эффекта фармакотерапии в группах наблюдения всем пациентам выполняли биохимический анализ крови с определением липидного профиля (ХС общий, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ТГ, коэффициент атерогенности) в динамике лечения. Исследование липидного профиля проводили энзиматическим колориметрическим методом на автоматизированном биохимическом анализаторе Cobas 8000 производства компании «Roche Diagnostics Rus» (Швейцария) на базе централизованной клинико-диагностической лаборатории Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа.

Проводили обработку полученных данных методом вариационной статистики. Рассчитывали среднее арифметическое значение, стандартное (среднеквадратическое) отклонение и ошибку среднего. Различия между двумя зависимыми группами наблюдений (до и после лечения) по количественному признаку, имеющему распределение близкое к нормальному, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При проведении расчетов использовали программу Microsoft Excel 2016.

### Результаты и их обсуждение

Проводили сравнительный анализ данных липидограммы на этапах наблюдения в группах. При этом были выделены две подгруппы лиц – с исходной гиперхолестеринемией (при исходном уровне общего холестерина в крови более 5,0 ммоль/л) и исходно нормальным уровнем общего холестерина в крови (до 5,0 ммоль/л включительно). Полученные данные представлены в таблицах 1, 2 и на рисунках 1, 2.

Таблица 1  
Table 1

Гиполипидемический эффект в группах сравнения.

Пациенты с исходно нормальным уровнем холестерина в сыворотке крови

Hypolipidemic effect in comparison groups.

Patients with initially normal serum cholesterol levels

Показатели	I группа (n = 17) (аторвастатин 20 мг/сут)			II группа (n = 16) (аторвастатин 20 10 мг/сут + ЭМГПМ)		
	исходное состояние	после стационарного лечения	после амбулаторного лечения	исходное состояние	после стационарного лечения	после амбулаторного лечения
ХС общ, ммоль/л	4,27 ± 0,16	3,96 ± 0,24	3,87 ± 0,26	4,16 ± 0,16!	3,69 ± 0,12!	3,78 ± 0,22
ТГ, ммоль/л	1,61 ± 0,20	1,75 ± 0,27	1,57 ± 0,18	1,45 ± 0,16	1,59 ± 0,17	1,42 ± 0,12
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,17 ± 0,07	1,12 ± 0,08	1,16 ± 0,08	1,11 ± 0,09	1,03 ± 0,07	1,12 ± 0,10
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,37 ± 0,12	1,94 ± 0,19	1,99 ± 0,29	2,37 ± 0,18!	1,96 ± 0,09!	1,41 ± 0,24



Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,73 ± 0,09	0,92 ± 0,15	0,71 ± 0,08	0,66 ± 0,07	0,72 ± 0,08	0,64 ± 0,05
Коэффициент атерогенности, ЕД	2,79 ± 0,24	2,62 ± 0,25	2,65 ± 0,33	3,07 ± 0,36	2,84 ± 0,25	2,92 ± 0,25

Примечание. ! –  $p < 0,05$  достоверность различий при сравнении между показателями исходного состояния и после стационарного лечения внутри группы; ХС общ. – холестерин общий в крови; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ЭМГПМ – этилметилгидроксипиридина малат.

Таблица 2  
Table 2

Гиполипидемический эффект в группах сравнения.  
Пациенты с исходной гиперхолестеринемией  
Hypolipidemic effect in comparison groups.  
Patients with baseline hypercholesterolemia

Показатели	I группа (n = 13) (аторвастатин 20 мг/сут)			II группа (n = 14) (аторвастатин 20 мг/сут + ЭМГПМ)		
	исходное состояние	после стационарного лечения	после амбулаторного лечения	исходное состояние	после стационарного лечения	после амбулаторного лечения
ХС общ, ммоль/л	6,63 ± 0,33**	4,60 ± 0,41	4,95 ± 0,45**	6,98 ± 0,50***!!	4,87 ± 0,51!!	4,58 ± 0,47**
ТГ, ммоль/л	2,30 ± 0,26	1,75 ± 0,25	1,84 ± 0,25	2,53 ± 0,49	2,25 ± 0,29	1,75 ± 0,32
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,27 ± 0,22	1,21 ± 0,15	1,20 ± 0,14	1,58 ± 0,24	1,12 ± 0,11	1,39 ± 0,18
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,31 ± 0,32*	2,59 ± 0,37	2,91 ± 0,45*	4,53 ± 0,48***!	2,73 ± 0,38!	2,39 ± 0,54**
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	1,09 ± 0,12	0,80 ± 0,11	0,84 ± 0,11	1,15 ± 0,22	1,02 ± 0,13	0,80 ± 0,14
Коэффициент атерогенности, ЕД	5,06 ± 0,67	2,96 ± 0,31	3,43 ± 0,63	4,59 ± 0,55**	3,41 ± 0,49	2,44 ± 0,39**

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  при сравнении между показателями исходного состояния и после амбулаторного лечения внутри группы; ! –  $p < 0,05$ ; !! –  $p < 0,01$  при сравнении между показателями исходного состояния и после стационарного лечения внутри группы; ; ХС общ. – холестерин общий в крови; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ЭМГПМ – этилметилгидроксипиридина малат.

У пациентов с исходной гиперхолестеринемией показатели липидного обмена нормализовались достоверно к концу стационарного этапа наблюдения только во второй группе, в то время как в первой они изменялись недостоверно. Так, в группе больных, получавших дополнительно к 20 мг/сут аторвастатина этилметилгидроксипиридина малат, к концу стационарного этапа наблюдения уровень холестерина в крови снижался на 25 % ( $p < 0,01$ ), уровень липопротеидов низкой плотности уменьшался на 40 % ( $p < 0,05$ ), а коэффициент атерогенности уменьшался на 26 % ( $p > 0,05$ ). У пациентов, не получавших этилметилгидроксипиридина малат, к концу стационарного периода лечения уровень общего холестерина уменьшался на 30 % ( $p > 0,05$ ), уровень холестерина липопротеидов низкой плотности уменьшался на 40 % ( $p > 0,05$ ), а коэффициент атерогенности уменьшался на 42 % ( $p > 0,05$ ).

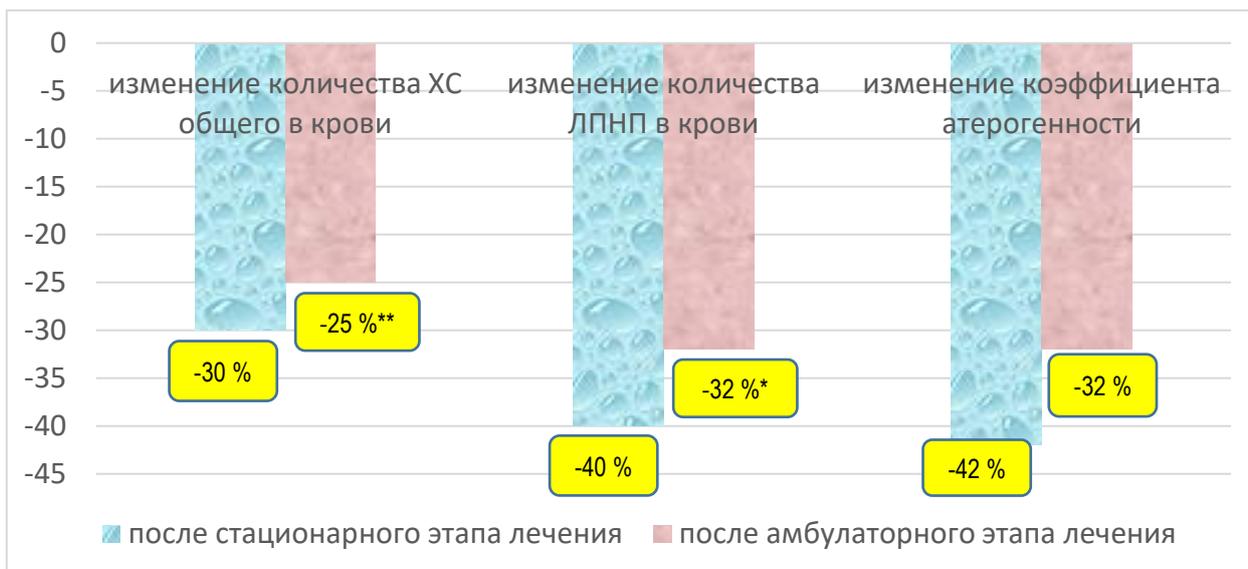


Рис. 1. Относительное изменение показателей липидного профиля у пациентов I группы в динамике лечения при исходной гиперхолестеринемии

Fig. 1. Relative change in lipid profile parameters in patients of the 1st group in the dynamics of treatment with initial hypercholesterolemia

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  при сравнении между показателями исходного состояния и после амбулаторного лечения внутри группы; ! –  $p < 0,05$ ; !! –  $p < 0,01$  при сравнении между показателями исходного состояния и после стационарного лечения внутри группы.

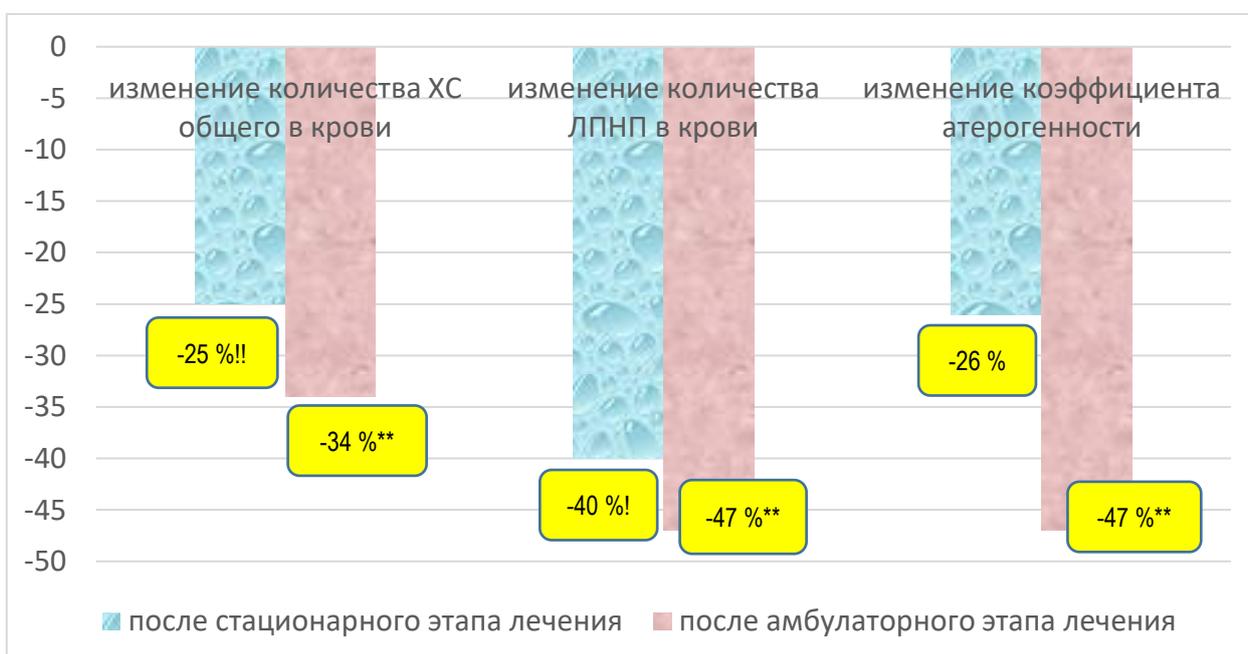


Рис. 2. Относительное изменение показателей липидного профиля у пациентов II группы в динамике лечения при исходной гиперхолестеринемии

Fig. 2. Relative change in lipid profile parameters in patients of the 2nd group in the dynamics of treatment with initial hypercholesterolemia

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  при сравнении между показателями исходного состояния и после амбулаторного лечения внутри группы; ! –  $p < 0,05$ ; !! –  $p < 0,01$  при сравнении между показателями исходного состояния и после стационарного лечения внутри группы; ЭМГПМ – этилметилгидроксипиридина малат.



Примечательно, что к концу амбулаторного этапа лечения в первой группе пациентов наблюдалось ослабление эффективности гиполипидемической терапии, несмотря на продолжение приёма больными 20 мг/сут аторвастатина, как наглядно продемонстрировано на рисунке 1. В то же время у пациентов, принимавших этилметилгидроксипиридина малат, несмотря на снижение дозировки аторвастатина до 10 мг/сут, наблюдалось стойкое достоверное прогрессивное уменьшение показателей атерогенности крови: уровень общего холестерина уменьшился на 34 % от исходного уровня ( $p < 0,01$ ), уровень холестерина липопротеидов низкой плотности снизился на 47 % ( $p < 0,01$ ) и коэффициент атерогенности уменьшился на 47 % ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, комбинация аторвастатина с этилметилгидроксипиридина малатом в группе с исходной гиперхолестеринемией приводила к достоверному снижению уровня холестерина с более высоких цифр до более низких, в более короткие сроки (уже к концу стационарного этапа лечения) и лучшему «удержанию» холестерина профиля на более низком уровне атерогенности, несмотря на снижение дозы аторвастатина с 20 мг/сут до 10 мг/сут.

При исходно нормальном уровне общего холестерина в крови только в группе пациентов с комбинированной фармакотерапией (аторвастатин с этилметилгидроксипиридина малатом) к концу стационарного этапа лечения отмечалось достоверное снижение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности до средних значений показателей с отсутствием дальнейшего снижения на амбулаторном этапе наблюдения.

Низкие дозы аторвастатина (10–20 мг/сут) и достаточно короткий период наблюдения (60 дней) в нашем исследовании не позволили достичь целевых значений ХС ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л) ни в одной из групп, однако можно предположить, что в случае увеличения дозы статина и/или продления периода наблюдения целевые цифры ХС ЛПНП были бы достигнуты. Учитывая требование клинических рекомендаций к умеренноинтенсивной терапии статином достигать снижения уровня ХС ЛПНП на 30–50 %, эта цель была достигнута в обеих группах наблюдения.

Обнаруженный синергизм аторвастатина и этилметилгидроксипиридина малата в отношении гиполипидемического эффекта имеет своё теоретическое обоснование и может быть пояснён следующим положением.

Так, основной причиной ишемии миокарда является атеросклероз коронарных сосудов [Boudoulas et al., 2016; Gasparovic et al., 2023]. На начальных этапах атеросклероза наблюдается атерогенная гиперлипидемия [FERENCE et al., 2018]. При наличии дисфункции эндотелия сосудов (повышения проницаемости эндотелия вследствие активации перекисного окисления липидов) атерогенные ЛПНП поступают внутрь сосудистой стенки. Избыток липидов в клетке способствует дальнейшей активации перекисного окисления липидов, вследствие чего холестерин становится чужеродным для клетки и запускаются иммунные механизмы прогрессирования атеросклероза [Wu et al., 2017; Ridker et al., 2023]. Кроме того, перекисному окислению подвергаются липиды мембран клеток и митохондрий, что приводит к нарушению клеточного гомеостаза: снижению синтеза АТФ, ДНК, РНК, активации протеолитических ферментов, ферроптозу, цитолизу и в конечном итоге – к гибели клетки [Gaschler et al., 2017; Fang et al., 2024; Xu et al., 2024].

Статины подавляют синтез ХС ЛПНП, в результате чего снижается количество ХС в крови [Кухарчук и др., 2020; Ежов и др., 2023; Grundy et al., 2019; Mach et al., 2020; Ray et al., 2022; Masana et al., 2023], а антиоксидант, благодаря присутствию в своей молекуле неспаренных электронов, способен улавливать электроны реактивных форм кислорода и нейтрализовать их, предупреждая таким образом повреждение мембран клеток и других структур – митохондрий, молекул ДНК, РНК, сохраняя нормальную выработку АТФ и жизнеспособность клеток [Shivakumar et al., 2018; Punetha et al., 2023]. В результате оба препарата – статин и антиоксидант – совместными усилиями с разных точек приложения подавляют процесс атерогенеза. Кроме того, изученный нами препарат этилметилгидроксипиридина малат стимулирует

образование метаболитов холестерина посредством индукции изофермента цитохрома СYP3A4, и таким образом регулирует синтез холестерина и способствует его снижению [Ку-кес, Горошко, 2014]. Здесь заложена схожесть механизма действия и синергичность этилметилгидроксипиридина малата со статинами, которые метаболизируются цитохромами P-450, в том числе СYP3A4, с образованием активных метаболитов, способствующих снижению уровня холестерина.

Для того, чтобы удостовериться в наличии либо отсутствии собственного гиполипидемического свойства у этилметилгидроксипиридина малата, следовало бы провести экспериментальное исследование на животных с моделированным атеросклерозом сосудов с соответствующим дизайном. В клинических условиях по этическим соображениям выполнение такого исследования невозможно, поскольку все больные с документированной ИБС обязаны получать статины [Барбараш и др., 2020; Knuuti et al., 2020; Virani et al., 2023]. По результатам проведенного пилотного исследования мы можем лишь сказать о том, что применение препарата антиоксидантного ряда этилметилгидроксипиридина малата совместно со статином (аторвастатином в низких дозировках 10–20 мг/сут) оказывает положительное влияние на липидный профиль пациентов с ИБС, демонстрируя потенцирование гиполипидемического свойства ингибитора ГМГ-КоА редуктазы, и это может быть расценено как плеiotропный эффект антиоксиданта.

Согласно официальной инструкции по медицинскому применению и литературным данным, этилметилгидроксипиридина малат обладает целым рядом плеiotропных эффектов, таких как гиполипидемический, интишемический, антиагрегантный, мембраностабилизирующий, эндотелиопротективный и др.. Очевидно, все эти плеiotропные эффекты происходят от непосредственно антиоксидантного действия препарата.

Таким образом, патогенетически обоснованным является фармакологическая стратегия, нацеленная на комбинирование гиполипидемического препарата из группы статинов и антиоксиданта.

## Выводы

1. Комбинация аторвастатина с антиоксидантным препаратом этилметилгидроксипиридина малатом в группе с исходной гиперхолестеринемией достоверно снижает уровень холестерина с более высоких цифр до более низких, в более короткие сроки (уже к концу стационарного этапа лечения) и лучше удерживает холестериновый профиль на более низком уровне атерогенности, несмотря на снижение дозы аторвастатина с 20 мг/сут до 10 мг/сут.

2. При исходно нормальном уровне холестерина в крови только в группе пациентов с комбинированной фармакотерапией (аторвастатин с этилметилгидроксипиридина малатом) к концу стационарного этапа лечения отмечается достоверное снижение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности до средних значений показателей, с отсутствием дальнейшего снижения на амбулаторном этапе наблюдения.

## Список литературы

Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М., Акчурин Р.С., Алесян Б.Г., Аронов Д.М., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Бубнова М.Г., Васюк Ю.А., Габинский Я.Л., Галевич А.С., Глезер М.Г., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Гринштейн Ю.И., Давидович И.М., Ежов М.В., Карпов Р.С., Кореннова О.Ю., Космачева Е.Д., Кошельская О.А., Кухарчук В.В., Лопатин Ю.М., Миронов В.М., Марцевич С.Ю., Миролобова О.А., Михин В.П., Недошивин А.О., Олейников В.Э., Панов А.В., Панченко Е.П., Перепеч Н.Б., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Протасов К.В., Савенков М.П., Самко А.Н., Скибицкий В.В., Соболева Г.Н., Шалаев С.В., Шапошник И.И., Шевченко А.О., Шевченко О.П., Ширяев А.А., Шляхто Е.В., Чумакова Г.А., Якушин С.С. 2020. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 25(11): 4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.



- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртыга О.Б., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Ткачева О.Н., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. 2023. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 28(5): 5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Кукес В.Г., Горошко О.А. 2014. Возможности влияния на биосинтез и метаболизм холестерина и липопротеинов в организме человека. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. 1: 8–12.
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г. Г., Бубнова М. Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Мальшев П.П., Покровский С.Н., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А. Г., Шапошник И.И. 2020. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 1: 7–40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
- Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М., Флянку И.П. 2021. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. Гигиена и санитария. 100 (2): 159–165. doi:10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165
- Шарапова О.В., Кича Д.И., Герасимова Л.И., Рукодайный О.В., Фомина Р.В., Евзерихина А.В., Барсукова Е.В. 2022. Картографический анализ показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения населения Российской Федерации (2010–2019 гг.). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 11(1): 56–68. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-56-68
- Abdul-Rahman T., Bukhari S.M., Herrera E.C., Awuah W.A., Lawrence J., de Andrade H., Patel N., Shah R., Shaikh R., Capriles C.A., Ulsan S. 2022. Lipid Lowering Therapy: An Era Beyond Statins. Current Problems in Cardiology. 47(12): 101342. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101342.
- Boudoulas K.D., Triposciadis F., Geleris P., Boudoulas H. 2016. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. Prog Cardiovasc Dis. 58(6): 676–92. doi: 10.1016/j.pcad.2016.04.003.
- Fang W., Xie S., Deng W. 2024. Ferroptosis Mechanisms and Regulations in Cardiovascular Diseases in the Past, Present, and Future. Cell. Biol. Toxicol. 40(1): 17. doi: 10.1007/s10565-024-09853-w.
- Ference B.A., Graham I, Tokgozoglul L., Catapano A.L. 2018. Reprint of: Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. J. Am. Coll. Cardiol. 72(23 Pt B): 2980–2995. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.021.
- Gaschler M.M., Stockwell B.R.. 2017. Lipid Peroxidation in Cell Death. Biochem Biophys Res Commun. 482(3): 419–425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
- Gasparovic I., Artemiou P., Domonkos A., Bezak B., Gazova A., Kyselovic J., Hulman M. 2023. Multivessel Coronary Disease and Severe Atherosclerotic Aorta: Real-World Experience. Medicina (Kaunas). 59(11): 1943. doi: 10.3390/medicina59111943.
- Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T., de Ferranti S., Faiella-Tommasino J., Forman D.E., Goldberg R., Heidenreich P.A., Hlatky M.A., Jones D.W., Lloyd-Jones D., Lopez-Pajares N., Ndumele C.E., Orringer C.E., Peralta C.A., Saseen J.J., Smith S.C. Jr, Sperling L., Virani S.S., Yeboah J. 2019. 2018. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 73(24): 3168–3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
- Hadzi-Petrushev N., Dimovska K., Jankulovski N., Mitrov D., Mladenov M. 2018. Supplementation with Alpha-Tocopherol and Ascorbic Acid to Nonalcoholic Fatty Liver Disease’s Statin Therapy in Men. Advances in Pharmacological Sciences. 2018: 4673061. doi: 10.1155/2018/4673061.

- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2020. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur. Heart. J.* 41(3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozogl L., Wiklund O.; ESC Scientific Document Group. 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Eur. Heart. J.* 41(1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Mach F., Ray K.K., Wiklund O., Corsini A., Catapano A.L., Bruckert E., De Backer G., Hegele R.A., Hovingh G.K., Jacobson T.A., Krauss R.M., Laufs U., Leiter L.A., März W., Nordestgaard B.G., Raal F.J., Roden M., Santos R.D., Stein E.A., Stroes E.S., Thompson P.D., Tokgözoğlu L., Vladutiu G.D., Gencer B., Stock J.K., Ginsberg H.N., Chapman M.J.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 2018. Adverse Effects of Statin Therapy: Perception vs. the Evidence – Focus on Glucose Homeostasis, Cognitive, Renal and Hepatic Function, Haemorrhagic Stroke and Cataract. *Eur. Heart. J.* 39(27): 2526–2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182.
- Masana L., Plana N., Andreychuk N., Ibarretxe D. 2023. Lipid Lowering Combination Therapy: From Prevention to Atherosclerosis Plaque Treatment. *Pharmacological Research.* 190: 106738. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106738
- Mizrahi M., Adar T., Lalazar G., Nachman D., El Haj M., Ben Ya'acov A., Lichtenstein Y., Shabat Y., Kanovich D., Zolotarov L., Ilan Y. 2018. Glycosphingolipids Prevent APAP and HMG-CoA Reductase Inhibitors-mediated Liver Damage: A Novel Method for "Safer Drug" Formulation that Prevents Drug-induced Liver Injury. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 6(2): 127–134. doi: 10.14218/JCTH.2017.00071.
- Newman C.B. 2022. Safety of Statins and Nonstatins for Treatment of Dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 51(3): 655–679. doi: 10.1016/j.ecl.2022.01.004.
- Punetha M., Saini S., Chaudhary S., Bala R., Sharma M., Kumar P., Kumar D., Yadav P.S. 2023. Mitochondria-Targeted Antioxidant MitoQ Ameliorates ROS Production and Improves Cell Viability in Cryopreserved Buffalo Fibroblasts. *Tissue Cell.* 82: 102067. doi: 10.1016/j.tice.2023.102067.
- Ralapanawa U., Sivakanesan R. 2021. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 11(2): 169–177. doi: 10.2991/jegh.k.201217.001.
- Ray K.K., Reeskamp L.F., Laufs U., Banach M., Mach F., Tokgözoğlu L.S., Connolly D.L., Gerrits A.J., Stroes E.S.G., Masana L., Kastelein J.J.P. 2022. Combination Lipid-Lowering Therapy as First-Line Strategy in Very High-Risk Patients. *Eur. Heart. J.* 43(8): 830–833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.
- Rejraji H.P., Brugnion F., Sion B., Maqdasy S., Gouby G., Pereira B., Marceau G., Gremeau A.-S., Drevet J., Grizard G., Janny L., Tauveron I., Rejraji P. 2014. Evaluation of Atorvastatin Efficacy and Toxicity on Spermatozoa, Accessory Glands and Gonadal Hormones of Healthy Men: A Pilot Prospective Clinical Trial. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 12: 65. doi: 10.1186/1477-7827-12-65.
- Renman D., Lundberg E., Gunnarsson U., Strigård K. 2017. Statin Consumption as a Risk Factor for Developing Colorectal Cancer: A Retrospective Case Study. *World Journal of Surgical Oncology.* 15(1): 222. doi: 10.1186/s12957-017-1287-0.
- Ridker P.M., Bhatt D.L., Pradhan A.D., Glynn R.J., MacFadyen J.G., Nissen S.E. 2023. PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy: A Collaborative Analysis of Three Randomised Trials. *Lancet.* 401(10384): 1293-1301. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00215-5.
- Romaschenko O.V., Gorbach T.V., Alferov P.K., Grischenko N.D., Pokrovskaya T.G., Rumbesht V.V. 2020. Endothelioprotective Effect of a Combination of Statin with Antioxidant in the Treatment of Patients with Coronary Heart Disease. *Journal of critical reviews.* 7(10): 571–575. doi: 10.31838/jcr.07.10.113.
- Romaschenko O.V., Pokrovsky M.V., Nadezhdin S.V., Gorbach T.V., Alferov P.K., Grischenko N.D., Rumbesht V.V. 2022. Personalized Approaches to the Use of the Antioxidant Ethoxidol in Patients with Coronary Heart Disease. *J. Nanostruct.* 12(2): 343–352. doi: 10.22052/JNS.2022.02.011



- Shivakumar A., Yogendra Kumar M.S. 2018. Critical Review on the Analytical Mechanistic Steps in the Evaluation of Antioxidant Activity. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 48(3): 214–236. doi: 10.1080/10408347.2017.1400423.
- Sokalska A., Stanley S.D., Villanueva J.A., Ortega I., Duleba A.J. 2014. Comparison of Effects of Different Statins on Growth and Steroidogenesis of Rat Ovarian Theca-Interstitial Cells. *Biology of reproduction.* 90(2): 44. doi: 10.1095/biolreprod.113.114843.
- Virani S.S., Newby L.K., Arnold S.V., Bittner V., Brewer L.C., Demeter S.H., Dixon D.L., Fearon W.F., Hess B., Johnson H.M., Kazi D.S., Kolte D., Kumbhani D.J., LoFaso J., Mahtta D., Mark D.B., Minissian M., Navar A.M., Patel A.R., Piano M.R., Rodriguez F., Talbot A.W., Taqueti V.R., Thomas R.J., van Diepen S., Wiggins B., Williams M.S.; Peer Review Committee Members. 2023. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 148(9): e9-e119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168.
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., Di Angelantonio E., Franco O.H., Halvorsen S., Hobbs F.D.R., Hollander M., Jankowska E.A., Michal M., Sacco S., Sattar N., Tokgozoglu L., Tonstad S., Tsioufis K.P., van Dis I., van Gelder I.C., Wanner C., Williams B.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart. J.* 42(34): 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- Wu M.Y., Li C.J., Hou M.F., Chu P.Y. 2017. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 18(10): 2034. doi: 10.3390/ijms18102034.
- Xu X., Xu X.D., Ma M.Q., Liang Y., Cai Y.B., Zhu Z.X., Xu T., Zhu L., Ren K. 2024. The Mechanisms of Ferroptosis and its Role in Atherosclerosis. *Biomed Pharmacother.* 171: 116112. doi: 10.1016/j.biopha.2023.116112.

## References

- Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boschenko A.A., Ruda M.M., Akchurin R.S., Alekyan B.G., Aronov D.M., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Bubnova M.G., Vasyuk Yu.A., Gabinsky Ya.L., Galyavich A.S., Glezer M.G., Golubev E.P., Golukhova E.Z., Grinshtein Yu.I., Davidovich I.M., Ezhov M.V., Karpov R.S., Korenova O.Yu., Kosmacheva E.D., Koshelskaya O.A., Kukharchuk V.V., Lopatin Yu.M., Mironov V.M., Martsevich S.Yu., Miroljubova O.A., Mikhin V.P., Nedoshivin A.O., Oleinikov V.E., Panov A.V., Panchenko E.P., Perepech N.B., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Protasov K.V., Savenkov M.P., Samko A.N., Skibitsky V.V., Soboleva G.N., Shalaev S.V., Shaposhnik I.I., Shevchenko A.O., Shevchenko O.P., Shiryayev A.A., Shlyakhto E.V., Chumakova G.A., Yakushin S.S. 2020. Clinical Practice Guidelines for Stable coronary artery disease 2020. *Russian Journal of Cardiology*; 25(11): 4076 (in Russian) doi:10.15829/1560-4071-2020-4076
- Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A. A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregin S.Ya., Ershova A.I., Irtyuga O.B., Karpov R.S., Karpov Yu. A., Kachkovsky M.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Martynov A.I., Meshkov A.N., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleinikov V.E., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Rotar O.P., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Tkacheva O.N., Filippov A.E., Halimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. 2023. Narusheniya lipidnogo obmena. Klinicheskiye rekomendatsii 2023 [Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023.] *Russian Journal of Cardiology.* 28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. (In Russian)
- Kukes V.G., Goroshko O.A. 2014. Vozmozhnosti vliyaniya na biosintez i metabolizm kholesterina i lipoproteinov v organizme cheloveka [Possibilities of Influence on Biosynthesis and Metabolism of Cholesterol and Lipoproteins in the Human Body]. *Medicines and Rational Pharmacotherapy.* 1: 8–12.
- Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V., Gurevich V.S., Kachkovsky M.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., Malyshev P.P., Pokrovsky S.N., Sokolov A.A.,

- Sumarokov A.B., Gornyakova N.B., Obrezan A.G., Shaposhnik I.I. 2020. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiyskiye rekomendatsii, VII peresmotr [Diagnostics and Correction of Lipid Metabolism Disorders for the Prevention and Treatment of Atherosclerosis. Russian Guidelines, VII Revision]. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*; 1: 7–40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
- Usacheva E.V., Nelidova A.V., Kulikova O.M., Flyanku I.P. 2021. Smertnost' trudosposobnogo naseleniya Rossii ot serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [Mortality of Russian Able-Bodied Population from Cardiovascular Diseases in 2016] *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 100(2): 159–165. doi:10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165
- Sharapova O.V., Kicha D.I., Gerasimova L.I., Rukodaynyy O.V., Fomina R.V., Evzerikhina A.V., Barsukova E.V. 2022. Kartograficheskiy analiz pokazateley zabolevayemosti i smertnosti ot bolezney sistemy krovoobrashcheniya naseleniya Rossiyskoy Federatsii [Map Analysis of Morbidity and Mortality from Blood Circulatory System Diseases of the Population of the Russian Federation (2010–2019)]. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 11(1): 56–68. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-56-68
- Abdul-Rahman T., Bukhari S.M., Herrera E.C., Awuah W.A., Lawrence J., de Andrade H., Patel N., Shah R., Shaikh R., Capriles C.A., Ulsan S. 2022. Lipid Lowering Therapy: An Era Beyond Statins. *Current Problems in Cardiology*. 47(12): 101342. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101342.
- Boudoulas K.D., Triposciadis F., Geleris P., Boudoulas H. 2016. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Prog Cardiovasc Dis*. 58(6): 676–92. doi: 10.1016/j.pcad.2016.04.003.
- Fang W., Xie S., Deng W. 2024. Ferroptosis Mechanisms and Regulations in Cardiovascular Diseases in the Past, Present, and Future. *Cell. Biol. Toxicol.* 40(1): 17. doi: 10.1007/s10565-024-09853-w.
- Ference B.A., Graham I., Tokgozoglul., Catapano A.L. 2018. Reprint of: Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J. Am. Coll. Cardiol.* 72(23 Pt B): 2980–2995. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.021.
- Gaschler M.M., Stockwell B.R.. 2017. Lipid Peroxidation in Cell Death. *Biochem Biophys Res Commun*. 482(3): 419–425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
- Gasparovic I., Artemiou P., Domonkos A., Bezak B., Gazova A., Kyselovic J., Hulman M. 2023. Multivessel Coronary Disease and Severe Atherosclerotic Aorta: Real-World Experience. *Medicina (Kaunas)*. 59(11): 1943. doi: 10.3390/medicina59111943.
- Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T., de Ferranti S., Faiella-Tommasino J., Forman D.E., Goldberg R., Heidenreich P.A., Hlatky M.A., Jones D.W., Lloyd-Jones D., Lopez-Pajares N., Ndumele C.E., Orringer C.E., Peralta C.A., Saseen J.J., Smith S.C. Jr, Sperling L., Virani S.S., Yeboah J. 2019. 2018. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 73(24): 3168–3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
- Hadzi-Petrushev N., Dimovska K., Jankulovski N., Mitrov D., Mladenov M. 2018. Supplementation with Alpha-Tocopherol and Ascorbic Acid to Nonalcoholic Fatty Liver Disease's Statin Therapy in Men. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2018: 4673061. doi: 10.1155/2018/4673061.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2020. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur. Heart. J.* 41(3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglul., Wiklund O.; ESC Scientific Document Group. 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Eur. Heart. J.* 41(1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Mach F., Ray K.K., Wiklund O., Corsini A., Catapano A.L., Bruckert E., De Backer G., Hegele R.A., Hovingh G.K., Jacobson T.A., Krauss R.M., Laufs U., Leiter L.A., März W., Nordestgaard B.G., Raal F.J., Roden M., Santos R.D., Stein E.A., Stroes E.S., Thompson P.D., Tokgozoglul., Vladutiu G.D., Gencer B.,



- Stock J.K., Ginsberg H.N., Chapman M.J.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 2018. Adverse Effects of Statin Therapy: Perception vs. the Evidence – Focus on Glucose Homeostasis, Cognitive, Renal and Hepatic Function, Haemorrhagic Stroke and Cataract. *Eur. Heart. J.* 39(27): 2526–2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182.
- Masana L., Plana N., Andreychuk N., Ibarretxe D. 2023. Lipid Lowering Combination Therapy: From Prevention to Atherosclerosis Plaque Treatment. *Pharmacological Research.* 190: 106738. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106738
- Mizrahi M., Adar T., Lalazar G., Nachman D., El Haj M., Ben Ya'acov A., Lichtenstein Y., Shabat Y., Kanovich D., Zolotarov L., Ilan Y. 2018. Glycosphingolipids Prevent APAP and HMG-CoA Reductase Inhibitors-mediated Liver Damage: A Novel Method for "Safer Drug" Formulation that Prevents Drug-induced Liver Injury. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 6(2): 127–134. doi: 10.14218/JCTH.2017.00071.
- Newman C.B. 2022. Safety of Statins and Nonstatins for Treatment of Dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 51(3): 655–679. doi: 10.1016/j.ecl.2022.01.004.
- Punetha M., Saini S., Chaudhary S., Bala R., Sharma M., Kumar P., Kumar D., Yadav P.S. 2023. Mitochondria-Targeted Antioxidant MitoQ Ameliorates ROS Production and Improves Cell Viability in Cryopreserved Buffalo Fibroblasts. *Tissue Cell.* 82: 102067. doi: 10.1016/j.tice.2023.102067.
- Ralapanawa U., Sivakanesan R. 2021. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 11(2): 169–177. doi: 10.2991/jegh.k.201217.001.
- Ray K.K., Reeskamp L.F., Laufs U., Banach M., Mach F., Tokgözoğlu L.S., Connolly D.L., Gerrits A.J., Stroes E.S.G., Masana L., Kastelein J.J.P. 2022. Combination Lipid-Lowering Therapy as First-Line Strategy in Very High-Risk Patients. *Eur. Heart. J.* 43(8): 830–833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.
- Rejraji H.P., Brugnion F., Sion B., Maqdasy S., Gouby G., Pereira B., Marceau G., Gremeau A.-S., Drevet J., Grizard G., Janny L., Tauveron I., Rejraji P. 2014. Evaluation of Atorvastatin Efficacy and Toxicity on Spermatozoa, Accessory Glands and Gonadal Hormones of Healthy Men: A Pilot Prospective Clinical Trial. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 12: 65. doi: 10.1186/1477-7827-12-65.
- Renman D., Lundberg E., Gunnarsson U., Strigård K. 2017. Statin Consumption as a Risk Factor for Developing Colorectal Cancer: A Retrospective Case Study. *World Journal of Surgical Oncology.* 15(1): 222. doi: 10.1186/s12957-017-1287-0.
- Ridker P.M., Bhatt D.L., Pradhan A.D., Glynn R.J., MacFadyen J.G., Nissen S.E. 2023. PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy: A Collaborative Analysis of Three Randomised Trials. *Lancet.* 401(10384): 1293-1301. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00215-5.
- Romaschenko O.V., Gorbach T.V., Alferov P.K., Grischenko N.D., Pokrovskaya T.G., Rumbesht V.V. 2020. Endothelioprotective Effect of a Combination of Statin with Antioxidant in the Treatment of Patients with Coronary Heart Disease. *Journal of critical reviews.* 7(10): 571–575. doi: 10.31838/jcr.07.10.113.
- Romaschenko O.V., Pokrovsky M.V., Nadezhdin S.V., Gorbach T.V., Alferov P.K., Grischenko N.D., Rumbesht V.V. 2022. Personalized Approaches to the Use of the Antioxidant Ethoxidol in Patients with Coronary Heart Disease. *J. Nanostruct.* 12(2): 343–352. doi: 10.22052/JNS.2022.02.011
- Shivakumar A., Yogendra Kumar M.S. 2018. Critical Review on the Analytical Mechanistic Steps in the Evaluation of Antioxidant Activity. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 48(3): 214–236. doi: 10.1080/10408347.2017.1400423.
- Sokalska A., Stanley S.D., Villanueva J.A., Ortega I., Duleba A.J. 2014. Comparison of Effects of Different Statins on Growth and Steroidogenesis of Rat Ovarian Theca-Interstitial Cells. *Biology of reproduction.* 90(2): 44. doi: 10.1095/biolreprod.113.114843.
- Virani S.S., Newby L.K., Arnold S.V., Bittner V., Brewer L.C., Demeter S.H., Dixon D.L., Fearon W.F., Hess B., Johnson H.M., Kazi D.S., Kolte D., Kumbhani D.J., LoFaso J., Mahtta D., Mark D.B., Minissian M., Navar A.M., Patel A.R., Piano M.R., Rodriguez F., Talbot A.W., Taqueti V.R., Thomas R.J., van Diepen S., Wiggins B., Williams M.S.; Peer Review Committee Members. 2023. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 148(9): e9-e119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168.
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Böck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., Di Angelantonio E., Franco

O.H., Halvorsen S., Hobbs F.D.R., Hollander M., Jankowska E.A., Michal M., Sacco S., Sattar N., Tokgozoglu L., Tonstad S., Tsioufis K.P., van Dis I., van Gelder I.C., Wanner C., Williams B.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart. J.* 42(34): 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

Wu M.Y., Li C.J., Hou M.F., Chu P.Y. 2017. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 18(10): 2034. doi: 10.3390/ijms18102034.

Xu X., Xu X.D., Ma M.Q., Liang Y., Cai Y.B., Zhu Z.X., Xu T., Zhu L., Ren K. 2024. The Mechanisms of Ferroptosis and its Role in Atherosclerosis. *Biomed Pharmacother.* 171: 116112. doi: 10.1016/j.biopha.2023.116112.

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 06.08.2024

Поступила после рецензирования 06.10.2024

Принята к публикации 12.11.2024

Received August 06, 2024

Revised October 06, 2024

Accepted November 12, 2024

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ромашенко Олеся Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Россия

 [ORCID: 0000-0003-2496-5870](https://orcid.org/0000-0003-2496-5870)

**Хохлов Александр Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор, Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Россия

 [ORCID: 0000-0002-0032-0341](https://orcid.org/0000-0002-0032-0341)

**Алфёров Пётр Константинович**, кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, заведующий отделением кардиологии № 1, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; доцент кафедры госпитальной терапии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0003-4336-0017](https://orcid.org/0000-0003-4336-0017)

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Olesya V. Romashchenko**, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Clinical Information Technologies of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

**Alexandr L. Khokhlov**, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

**Petr K. Alferov**, Candidate of Sciences in Medicine, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Cardiology Department No. 1, St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital; Associate Professor of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia



**Якунченко Татьяна Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0002-4031-6267](https://orcid.org/0000-0002-4031-6267)

**Пятакович Феликс Андреевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0002-8959-4241](https://orcid.org/0000-0002-8959-4241)

**Мевша Ольга Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; главный врач, Белгородская городская больница № 2, г. Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0001-7238-7302](https://orcid.org/0000-0001-7238-7302)

**Tatiana I. Yakunchenko**, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Department of Pro-paedeutics of Internal Diseases and Clinical Information Technologies of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

**Felix A. Pyatakovich**, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Professor of the Department of Pro-paedeutics of Internal Diseases and Clinical Information Technologies of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

**Olga V. Mevsha**, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor of the Department of Pro-paedeutics of Internal Diseases and Clinical Information Technologies of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; Chief Physician, Belgorod City Hospital No. 2, Belgorod, Russia

УДК 004.588:616-036

DOI 10.52575/2687-0940-2024-47-4-465-474

Оригинальное исследование

## Применение модели машинного обучения в прогнозе неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Агиенко А.С.<sup>1</sup> , Трифонова М.В.<sup>2</sup> , Цыганкова Д.П.<sup>1</sup> ,  
Баздырев Е.Д.<sup>1</sup> , Князев Е.Г.<sup>3</sup> , Артамонова Г.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>) Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6;

<sup>2</sup>) ООО «Айгентика Дон», Россия, Воронежская обл, 394018, г. Воронеж, ул. Красноармейская, д. 52д;

<sup>3</sup>) ООО «Международный инновационный консалтинг», Россия, 123112, г. Москва, наб. Пресненская, д. 12

E-mail: [agieas@kemcardio.ru](mailto:agieas@kemcardio.ru)

**Аннотация.** Построение прогностических моделей – перспективное направление для профилактической медицины, а поиск новых факторов, влияющих на сердечно-сосудистое здоровье, является важным дополнением к зарекомендовавшим себя шкалам риска. Цель исследования – поиск значимых факторов сердечно-сосудистого риска и разработка прогностической модели с использованием машинного обучения у здоровых лиц. Основой анализа стал массив анамнестических, клинических, инструментальных, лабораторных, социально-экономических и др. параметров двух этапов эпидемиологического исследования (исследовательский центр Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово), включавшего 1 217 участников в возрасте 35–70 лет. Здоровых респондентов было 70,9 % (n = 863), с болезнями системы кровообращения – 29,1 % (n = 354). Совокупно методами искусственного интеллекта проанализировано 1 915 признаков. Определены наиболее значимые признаки с позиции неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода (стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт, нарушение ритма сердца, фибрилляция и/или трепетания предсердий и др.). Так, выделено 28 значимых признаков, на основе которых построена прогностическая модель. Необходимо отметить, что к наиболее значимым параметрам были отнесены объём форсированного выдоха за 1 секунду, доля внутреннего жира, отсутствие потребления алкоголя, изменение потребления соли после врачебной рекомендации и отсутствие работы. Определены значимые ранее не признанные в качестве факторов сердечно-сосудистого риска признаки, что обеспечивает «информационный прирост» для расширения традиционных прогностических моделей.

**Ключевые слова:** профилактическая медицина, факторы риска, машинное обучение, искусственный интеллект, шкала сердечно-сосудистого риска

**Для цитирования:** Агиенко А.С., Трифонова М.В., Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Князев Е.Г., Артамонова Г.В. 2024. Применение модели машинного обучения в прогнозе неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. *Актуальные проблемы медицины*, 47(4): 465–474. DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-465-474

**Финансирование:** Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).



## Application of Machine Learning Model in Prediction of Adverse Cardiovascular Events

Alena S. Agienko <sup>1</sup> , Maria V. Trifonova <sup>2</sup> , Daria P. Tsygankova <sup>1</sup> ,  
Evgeny D. Bazdyrev <sup>1</sup> , Evgeny G. Knyazev <sup>3</sup> , Galina V. Artamonova <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,  
6 Sosnovy Blvd, Kemerovo 650002, Russia;

<sup>2</sup> «Itentika Don» Limited Liability Company,  
52d Krasnoarmeyskaya St., Voronezh 394018, Russia;

<sup>3</sup> International Innovation Consulting Limited Liability Company,  
12 Presnenskaya Emb., Moscow 123112, Russia

E-mail: [agieas@kemcardio.ru](mailto:agieas@kemcardio.ru)

**Abstract.** Construction of prognostic models is a promising direction for preventive medicine. The search for new factors affecting cardiovascular health is an important addition to conventional risk scores. The aim of the study was to search for significant cardiovascular risk factors and develop a prognostic model using machine learning in healthy individuals. The analysis was based on an dataset of anamnestic, clinical, paraclinical, socio-economic and other parameters of two stages of the epidemiological study (Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo), which included 1 217 participants aged 35–70 years. There were 70.9 % (n = 863) and 29.1 % (n = 35) healthy respondents and cardiovascular patients, respectively. A total of 1, 915 features were analyzed using artificial intelligence. We identified 28 significant predictors of the following unfavorable cardiovascular outcomes: angina, myocardial infarction, heart failure, stroke, arrhythmias (atrial fibrillation and/or flutter), etc. Based on these, a prognostic model was developed. It should be noted that the most significant parameters included the forced expiratory volume in one second, internal fat proportion, no alcohol consumption, a change in salt intake after a doctor's recommendation, and no job. The paper determined the significant features that had not previously been recognized as cardiovascular risk factors affecting cardiovascular health. This undoubtedly provides an information gain for conventional prognostic models.

**Keywords:** preventive medicine, risk factors, machine learning, artificial intelligence, cardiovascular risk score

**For citation:** Agienko A.S., Trifonova M.V., Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Knyazev E.G., Artamonova G.V. 2024. Application of Machine Learning Model in Prediction of Adverse Cardiovascular Events. *Challenges in Modern Medicine*, 47(4): 465–474 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-465-474

**Funding:** The study was supported by the Russian Federation, specifically the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, under the Agreement for providing grant funding in the form of subsidies from the federal budget, dated September 30, 2022, No. 075-15-2022-1202. The study is a part of a comprehensive scientific and technological program of the full innovation cycle, entitled “Development and implementation of technologies in the fields of solid mineral exploration and extraction, industrial safety, bioremediation, and the creation of new products through deep coal processing, all with a gradual reduction of environmental impact and risks to the population’s well-being”. This initiative was established by the Russian Government’s decree No. 1144-r on May 11, 2022.

---

### Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) продолжают сохранять многолетнее мировое лидерство по заболеваемости и смертности. Согласно исследованию «Глобальное бремя болезней», за последние 30 лет распространенность БСК удвоилась и составила 523 млн случаев, продолжая свой рост и в 2024 году [Roth et al., 2020]. По числу смертей от БСК в мире (более 18 млн в 2019 г.) Российская Федерация заняла третье место, уступая Китаю и Индии, но опережая Соединенные Штаты Америки [Roth et al., 2020]. План действий по сохранению сердечно-сосудистого здоровья предопределяет органам здравоохранения увеличение охвата

населения мерами профилактической направленности, поскольку снижение смертности от БСК в 45–75 % случаев обусловлено контролем факторов риска [Стародубов и др., 2019; Francula-Zaninovic, Nola, 2018].

Один из инструментов предупреждения развития БСК у здоровых лиц – прогнозирование. К наиболее распространенной модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска отнесена шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), использующая 5 факторов для прогноза: возраст, уровень артериального давления, пол, уровень холестерина, статус курения [Congou et al., 2003]. В последнее пятилетие медицинские специалисты все больше делают акцент на применение методов машинного обучения, включающие в том числе глубокое обучение, дерево решений, метод ближайших соседей, опорных векторов и др. для анализа большого массива данных медицинских информационных систем поликлиник и стационаров, лабораторных информационных систем, баз медицинских изображений, научных исследований и др. [Yasmin et al., 2021; Suri et al., 2022]. При сравнении уже известной прогностической модели (Фрамингемская шкала) с моделью, имеющей те же исходные данные, с помощью современного метода машинного обучения AutoPrognosis показано превосходство последней по качеству (площадь под кривой) и выявленным случаям [Alaa et al., 2019]. Наряду с применением развивающихся методов машинного обучения важным является поиск новых значимых факторов для прогноза сердечно-сосудистых заболеваний как в дополнение к уже существующим прогностическим шкалам, так и использующихся самостоятельно [Невзорова и др., 2022]. Перспективным является добавление новых факторов (например, пищевые привычки, особенности образа жизни, социально-экономические детерминанты и др.) к зарекомендовавшим себя шкалам риска, что в свою очередь приводит к улучшению качества дополненной оригинальной модели [Alaa et al., 2019]. В этой связи **целью исследования** явились поиск значимых факторов сердечно-сосудистого риска и разработка прогностической модели с использованием машинного обучения у здоровых лиц. Для достижения поставленной цели сформированы и последовательно решены следующие задачи:

1. Подготовка датасета исследования, представленного набором данных проспективного эпидемиологического исследования, включавшего 1 600 участников. Дизайн исследования подробно описан ранее [Барбараш и др., 2018]. Среди респондентов были выделены здоровые лица и пациенты с болезнями системы кровообращения.

2. Определение наиболее значимых признаков набора данных для прогноза риска развития БСК.

3. Машинная обработка признаков для прогноза риска и создание прогностической модели развития БСК.

### Объекты и методы исследования

Набор данных осуществлялся в ходе эпидемиологического исследования (1 600 респондентов) выполненного на территории г. Кемерово и ближайших поселений. Собраны данные в двух этапах: первый этап проводился в 2016 г., второй – в 2019 г. В настоящее исследование были включены только те участники, которые посетили исследовательский центр дважды (на первом и втором этапе исследования), таким образом, в исследование включено 1 217 человек. Возрастной диапазон участников составил 35–70 лет. Здоровых лиц было 863 (70,9 %), с БСК – 354 (29,1 %). В выборке исследования определялись лица с такими БСК, как заболевания коронарных артерий, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт, фибрилляция и/или трепетания предсердий и другие заболевания сердца. Наличие указанных заболеваний являлось конечной точкой исследования и фиксировалось на первом и втором этапах исследования. Совокупно собрано 1 915 признаков, среди которых встречались количественные и категориальные, таблица 1. Стоит отметить, что признаки включали классические



факторы риска БСК, однако в рамках исследования проводился поиск других значимых с позиции БСК признаков.

Таблица 1  
 Table 1

Группы признаков, используемых в исходном датасете  
 Predictor groups used in the initial dataset

Группа признаков	1-й этап, n признаков	2-й этап, n признаков
Анамнез заболевания и жизни	266	331
Социально-экономический и психосоциальный статус	139	201
Условия проживания и окрестностей	237	-
Образ жизни	261	261
Оценка системы здравоохранения	-	72
Лабораторные и инструментальные показатели здоровья, в том числе данные электрокардиографии, спирографии, динамометрии, биохимического анализа крови, в том числе липидной панели крови, анализа мочи, биоимпедансометрии	123	24
Итого:	1 026	889

В качестве метода построения прогностической модели риска сердечно-сосудистого события использован градиентный бустинг, в основе алгоритма которого применяются деревья решений. Метод реализовывался на платформе открытой программной библиотеки «Yandex CatBoost». Оценка значимости признаков, входящих в модель, положительное или отрицательное влияние на прогнозируемый результат осуществлялся посредством фреймворка «SHAP (SHapley Additive exPlanations)». Качество модели проверяли трехкратно перекрестно, с оценкой величины площади под кривой (AUC – area under the curve), чувствительности и специфичности.

Алгоритм построения прогностической модели неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с применением методов искусственного интеллекта:

1. Первичная обработка признаков набора данных (n = 1915).
2. Определение наиболее значимых признаков (n = 192).
3. Построение моделей машинного обучения и выбор оптимального варианта.
4. Анализ влияния признаков, вошедших в финальную модель, на развитие сердечно-сосудистого события.
5. Настройка и оценка качества модели.

### Результаты и их обсуждение

При первичной обработке 1 915 признаков из набора данных определено, что группа признаков по оценке системы здравоохранения (n = 72) имела наибольшую специфичность (0,77) и чувствительность (0,70) с позиции построения модели машинного обучения для прогнозирования риска сердечно-сосудистых событий. Другие группы признаков (представлены в таблице 1) характеризовались следующей специфичностью и чувствительностью: анамнез заболевания и жизни имел уровень специфичности 0,69–0,72, чувствительности – 0,53–0,67; социально-экономический и психосоциальный статус – 0,62–0,68 и 0,59–0,62 соответственно, условия проживания и окрестностей – 0,49–0,60 и 0,63–0,77 соответственно, образ жизни – 0,55–0,73 и 0,56–0,67 соответственно, лабораторные и инструментальные показатели здоровья – 0,54–0,62 и 0,59–0,66 соответственно. Показатели специфичности и чувствительности указаны через дефис, так как рассчитывались для первого и второго этапа.

Далее в каждой группе признаков машинным методом выявляли наиболее значимые. Было получено 192 признака, которые вошли в состав моделей машинного обучения, как в полном объеме, так и частично объединяясь с другими признаками. Было построено 9 моделей различного качества, но после оценки клиницистов-кардиологов, выступавших в качестве экспертов, с учетом значимости признаков выбрана одна модель, включающая параметры, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Table 2

Характеристика значимых признаков прогностической модели развития  
сердечно-сосудистого риска  
Characteristics of significant features of the prognostic model for the development  
of cardiovascular risk

Признак	Значимость признака	Признак	Значимость признака
<b>Лабораторные и инструментальные показатели здоровья</b>		Общая физическая активность	0,020141
Объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), л	0,116632	Ходьба, связанная с оздоровительными мероприятиями	0,047156
ОФВ1 в %	0,049917	Время засыпания	0,036723
Форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ)	0,032103	Ходьба, связанная с выполнением рабочих обязанностей	0,058305
Доля внутреннего жира	0,100638	Физическая активность, связанная с выполнением рабочих обязанностей	0,055193
Уровень холестерина	0,080219	<b>Оценка системы здравоохранения</b>	
Объём талии	0,064895	Изменение потребления соли после врачебной рекомендации	0,074803
Отношение объема талии/бедр	0,037265	Посещение частной аптеки за последний год	0,022681
Уровень креатинина в крови	0,029094	Отсутствие визитов ко врачу или посещение врача в государственной клинике за последний год	0,028292
Сила левой руки	0,026192	Отсутствие обращений ко врачу за последний год	0,012550
Сила правой руки	0,037182	Факт изменения образа жизни	0,010051
<b>Образ жизни</b>		Факт получения врачебных рекомендаций по изменению образа жизни	0,004169
Алкоголь, употребление в прошлом или никогда не употреблял	0,159538	<b>Социально-экономический и психосоциальный статус</b>	
Отсутствие потребления пива	0,095542	Отсутствие работы	0,087362
Общая продолжительность физической активности, связанная с выполнением рабочих обязанностей	0,089565	Отсутствие расходов на покупку собственности, земли, скота, ремонт за последний год	0,065727
Физическая активность, приходящаяся на прогулку	0,030698	Пребывание на пенсии	0,031261

В финальную модель (площадь под кривой 0,72, чувствительность 0,71) вошли 28 признаков. К наиболее значимым были отнесены объём форсированного выдоха за 1 секунду



(ОФВ1) (0,116632), доля внутреннего жира (0,100638), потребление алкоголя (0,159538), изменение потребления соли после врачебной рекомендации (0,074803) и отсутствие работы (0,087362).

Рисунок 1 иллюстрирует этапы обучения машинной модели при трехкратной перекрестной проверке. Согласно графику, среднее арифметическое значение площади под кривой (AUC) по трем частям выборки (0,735, 0,719, 0,708) достигает максимума за 248 итераций (AUC = 0,72). Таким образом, значение AUC = 0,72 является оценкой качества обученной модели и является удовлетворительным результатом.

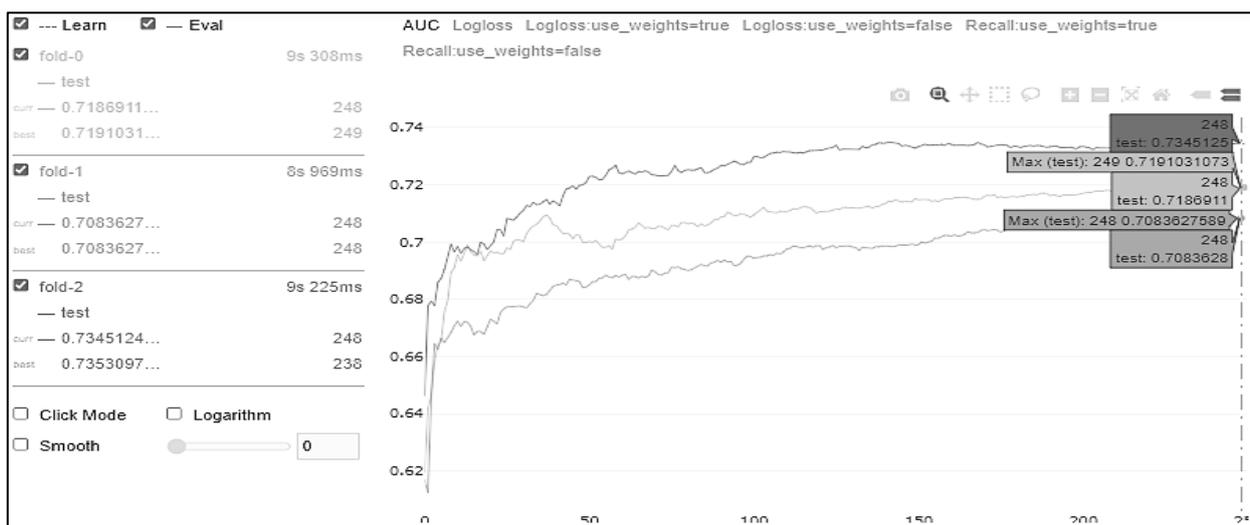


Рис. 1. Проверка качества итоговой модели машинного обучения  
 Fig. 1. Testing the quality of the final machine-learning model

Примечание: по оси y отмечены значения AUC, по оси x отмечено число итераций, на которых было достигнуто соответствующее значение AUC в процессе обучения.

Пример работы прогностической модели приведен на рисунке 2. Инструмент SHAP демонстрирует влияние признаков с помощью цветовой шкалы. В верхней части рисунка модель определяет вероятность риска развития БСК 0,66 (негативный прогноз – болен), во втором – 0,4 (позитивный прогноз – здоров). В случае негативного прогноза модель основывалась на том, что у данного респондента высокая доля внутреннего жира (на уровне 15), объем талии (115 см), при этом участник никогда не употреблял алкоголь.

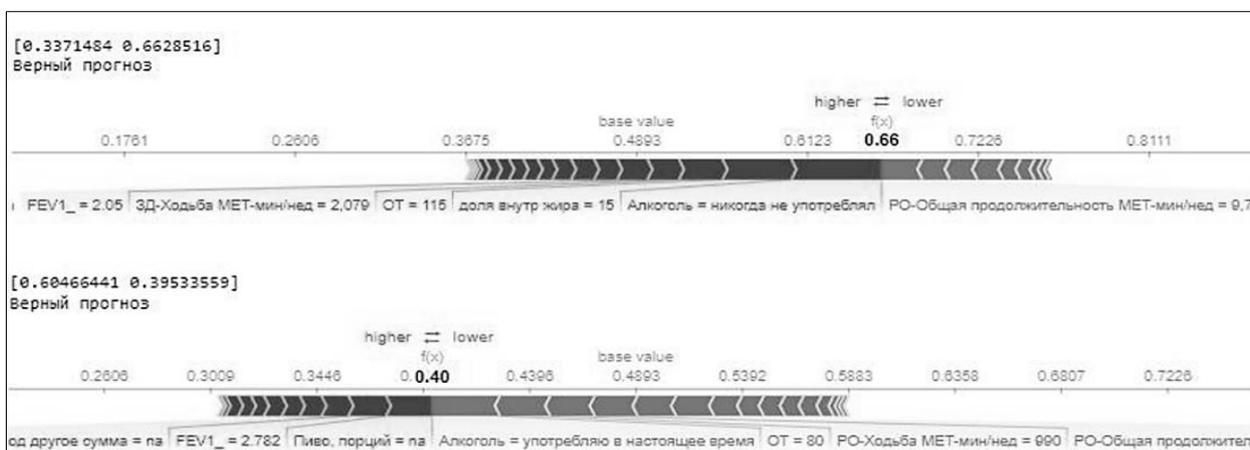


Рис. 2. Углубленный анализ признаков финальной модели при помощи инструмента SHAP  
 Fig. 2. In-depth analysis of the final machine-learning model predictors using the SHAP tool

В случае позитивного прогноза (нижняя часть рисунка) модель также основывалась на объеме талии участника в пределах нормы (80 см), а также на то, что данный респондент отмечал высокие показатели физической активности (ходьба, связанная с выполнением рабочих обязанностей МЕТ-мин/нед = 990) и употреблял алкоголь.

### Выводы

К наиболее значимым факторам сердечно-сосудистого риска отнесены объём форсированного выдоха за 1 секунду, доля внутреннего жира, отсутствие потребления алкоголя, изменение потребления соли после врачебной рекомендации, отсутствие работы. Разработанная шкала риска на основе машинного обучения обеспечивает «информационный прирост» для уже существующих прогностических моделей и оригинальной модели прогноза риска сердечно-сосудистого события. На основании полученных данных будет проведен следующий этап исследования по оценке диапазона значений исследуемых признаков и апробирование модели в популяции.

### Список литературы

- Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А. 2018. Международное эпидемиологическое исследование неинфекционных заболеваний в России: протокол исследования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 7(4): 128–135. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135>
- Невзорова В.А., Бродская Т.А., Шахгельдян К.И., Гельцер Б.И., Костерин В.В., Присеко Л.Г. 2022. Методы машинного обучения в прогнозировании рисков 5-летней смертности (по данным исследования ЭССЕ-РФ в приморском крае). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 21(1): 34–42. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2908>
- Стародубов В.И., Сон И.М., Сененко А.Ш., Савченко Е.Д., Дзюба Н.А., Захарченко О.О., Терентьева Д.С. 2019. Итоги диспансеризации определенных групп взрослого населения Российской Федерации, 2013–2018 гг. Информационно-аналитический обзор. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения: 114 с. ISBN 5-94116-026-7. EDN VAXRCS.
- Alaa A., Bolton T., Di Angelantonio E., Rudd J., van der Schaar M. 2019. Cardiovascular Disease Risk Prediction Using Automated Machine Learning: A Prospective Study of 423,604 UK Biobank Participants. PLoS One. 14(5): e0213653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213653>
- Francula-Zaninovic S., Nola IA. 2018. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. Current cardiology reviews. 14(3): 153–163. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180222102312>
- Roth G., Mensah G., Johnson C., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L., Barengo N., Beaton A., Benjamin E., Benziger C., Bonny A., Brauer M., Brodmann M., Cahill T., Carapetis J., Catapano A., Chugh S., Cooper L., Coresh J., Criqui M., DeCleene N., Eagle K., Emmons-Bell S., Feigin V., Fernández-Solà J., Fowkes G., Gakidou E., Grundy S., He F., Howard G., Hu F., Inker L., Karthikeyan G., Kassebaum N., Koroshetz W., Lavie C., Lloyd-Jones D., Lu H., Mirijello A., Temesgen A., Mokdad A., Moran A., Muntner P., Narula J., Neal B., Ntsekhe M., Moraes de Oliveira G., Otto C., Owolabi M., Pratt M., Rajagopalan S., Reitsma M., Ribeiro A., Rigotti N., Rodgers A., Sable C., Shakil S., Sliwa-Hahnle K., Stark B., Sundström J., Timpel P., Tleyjeh I., Valgimigli M., Vos T., Whelton P., Yacoub M., Zuhlke L., Murray C., Fuster V., GBD-NHLBI-JACC. 2020. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. Journal of the American College of Cardiology. 76(25): 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Roth G., Mensah G., Fuster V. 2020. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. Journal of the American College of Cardiology. 76(25): 2980–2981. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.021>
- Conroy R., Pyörälä K., Fitzgerald A., Sans S., Menotti A., De Backer G., De Bacquer D., Ducimetière P., Jousilahti P., Keil U., Njølstad I., Oganov R.G., Thomsen T., Tunstall-Pedoe H., Tverdal A., Wedel H., Whincup P., Wilhelmsen L., Graham I., SCORE project group. 2003. Estimation of Ten-Year



Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Europe: the SCORE Project. *European Heart Journal*. 24(11): 987–1003. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)

- Suri J., Bhagawati M., Paul S., Protogerou A., Sfikakis P., Kitas G., Khanna N., Ruzsa Z., Sharma A., Saxena S., Faa G., Laird J., Johri A., Kalra M., Paraskevas K., Saba L. 2022. A Powerful Paradigm for Cardiovascular Risk Stratification Using Multiclass, Multi-Label, and Ensemble-Based Machine Learning Paradigms: A Narrative Review. *Diagnostics* (Basel). 12(3): 722. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030722>
- Yasmin F., Shah S., Naeem A., Shujaiddin S., Jabeen A., Kazmi S., Siddiqui S., Kumar P., Salman S., Hassan S., Dasari C., Choudhry A., Mustafa A., Chawla S., Lak H. 2021. Artificial Intelligence in the Diagnosis and Detection of Heart Failure: the Past, Present, and Future. *Reviews In Cardiovascular Medicine*. 22(4): 1095–1113. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2204121>

## References

- Barbarash O.L., Artamonova G.V., Indukaeva E.V., Maksimov S.A. 2018. International Epidemiological Study of Noncommunicable Diseases in Russia: Protocol. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 7(4): 128–135 (in Russian). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135>
- Nevezorova V.A., Brodskaya T.A., Shakhgelyan K.I., Geltser B.I., Kosterin V.V., Priseko L.G. 2022. Machine Learning for Predicting 5-year Mortality Risks: Data from the ESSE-RF Study in Primorsky Krai. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 21(1): 2908 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2908>
- Starodubov V.I., Son I.M., Senenko A.Sh. Savchenko E.D., Dzyuba N.A., Zakharchenko O.O., Terentyeva D.S. 2019. Itogi dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya Rossiyskoy Federatsii, 2013–2018 gg. [Results of Medical Examination of Certain Groups of the Adult Population of the Russian Federation, 2013–2018]. *Informatsionno-analiticheskiy obzor. Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 114 s. ISBN 5-94116-026-7. EDN VAXRCS.
- Alaa A., Bolton T., Di Angelantonio E., Rudd J., van der Schaar M. 2019. Cardiovascular Disease Risk Prediction Using Automated Machine Learning: A Prospective Study of 423,604 UK Biobank Participants. *PLoS One*. 14(5): e0213653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213653>
- Francula-Zaninovic S., Nola IA. 2018. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Current cardiology reviews*. 14(3): 153–163. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180222102312>
- Roth G., Mensah G., Johnson C., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L., Barengo N., Beaton A., Benjamin E., Benziger C., Bonny A., Brauer M., Brodmann M., Cahill T., Carapetis J., Catapano A., Chugh S., Cooper L., Coresh J., Criqui M., DeCleene N., Eagle K., Emmons-Bell S., Feigin V., Fernández-Solà J., Fowkes G., Gakidou E., Grundy S., He F., Howard G., Hu F., Inker L., Karthikeyan G., Kassebaum N., Koroshetz W., Lavie C., Lloyd-Jones D., Lu H., Mirijello A., Temesgen A., Mokdad A., Moran A., Muntner P., Narula J., Neal B., Ntsekhe M., Moraes de Oliveira G., Otto C., Owolabi M., Pratt M., Rajagopalan S., Reitsma M., Ribeiro A., Rigotti N., Rodgers A., Sable C., Shakil S., Sliwa-Hahnle K., Stark B., Sundström J., Timpel P., Tleyjeh I., Valgimigli M., Vos T., Whelton P., Yacoub M., Zuhlke L., Murray C., Fuster V., GBD-NHLBI-JACC. 2020. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 76(25): 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Roth G., Mensah G., Fuster V. 2020. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *Journal of the American College of Cardiology*. 76(25): 2980–2981. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.021>
- Conroy R., Pyörälä K., Fitzgerald A., Sans S., Menotti A., De Backer G., De Bacquer D., Ducimetière P., Jousilahti P., Keil U., Njølstad I., Oganov R.G., Thomsen T., Tunstall-Pedoe H., Tverdal A., Wedel H., Whincup P., Wilhelmsen L., Graham I., SCORE project group. 2003. Estimation of Ten-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Europe: the SCORE Project. *European Heart Journal*. 24(11): 987–1003. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)
- Suri J., Bhagawati M., Paul S., Protogerou A., Sfikakis P., Kitas G., Khanna N., Ruzsa Z., Sharma A., Saxena S., Faa G., Laird J., Johri A., Kalra M., Paraskevas K., Saba L. 2022. A Powerful Paradigm for Cardiovascular Risk Stratification Using Multiclass, Multi-Label, and Ensemble-Based Machine



Learning Paradigms: A Narrative Review. *Diagnostics* (Basel). 12(3): 722. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030722>

Yasmin F., Shah S., Naeem A., Shujaiddin S., Jabeen A., Kazmi S., Siddiqui S., Kumar P., Salman S., Hassan S., Dasari C., Choudhry A., Mustafa A., Chawla S., Lak H. 2021. Artificial Intelligence in the Diagnosis and Detection of Heart Failure: the Past, Present, and Future. *Reviews In Cardiovascular Medicine*. 22(4): 1095–1113. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2204121>

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 10.10.2024

Поступила после рецензирования 22.11.2024

Принята к публикации 25.11.2024

Received October 10, 2024

Revised November 22, 2024

Accepted November 25, 2024

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Агиенко Алена Сергеевна**, младший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

 [ORCID: 0000-0001-5521-4653](https://orcid.org/0000-0001-5521-4653)

**Трифоновна Мария Владиславовна**, кандидат технических наук, старший разработчик программного обеспечения, ООО «Айгентика Дон», Воронеж, Россия

 [ORCID: 0000-0002-6439-8957](https://orcid.org/0000-0002-6439-8957)

**Цыганкова Дарья Павловна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

 [ORCID: 0000-0001-6136-0518](https://orcid.org/0000-0001-6136-0518)

**Баздырев Евгений Дмитриевич**, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

 [ORCID: 0000-0002-3023-6239](https://orcid.org/0000-0002-3023-6239)

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Alena S. Agienko**, Junior Researcher at the Laboratory for Modeling Management Technologies, Department of Medical Care Optimization for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

**Maria V. Trifonova**, Candidate of Sciences in Engineering, Senior Software Developer, Itentika Don Limited Liability Company (Itentika Don LLC), Voronezh, Russia

**Daria P. Tsygankova**, Doctor of Sciences in Medicine, Leading Researcher at Epidemiology of Cardiovascular Diseases Laboratory of Department of Medical Care Optimization for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

**Evgeny D. Bazdyrev**, Doctor of Sciences in Medicine, Head of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases Laboratory of Department of Medical Care Optimization for Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia



**Князев Евгений Геннадьевич**, генеральный директор, ООО «Международный инновационный консалтинг», г. Москва, Россия

 [ORCID: 0009-0000-2122-0203](https://orcid.org/0009-0000-2122-0203)

**Артамонова Галина Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

 [ORCID: 0000-0003-2279-3307](https://orcid.org/0000-0003-2279-3307)

**Evgeny G. Knyazev**, General Director, International Innovation Consulting Limited Liability Company, Moscow, Russia

**Galina V. Artamonova**, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Department of Medical Care Optimization for Cardiovascular Diseases, Deputy Director for Science, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

# СТОМАТОЛОГИЯ STOMATOLOGY

УДК 616.314-001.5

DOI 10.52575/2687-0940-2024-47-4-475-483

Оригинальное исследование

## Осведомленность учителей в вопросе оказания неотложной помощи при острой травме зубов у детей

Закиров Т.В. , Брусницына Е.В. , Иощенко Е.С. ,  
Торшина В.А. , Омелькова Е.А. 

Уральский государственный медицинский университет,  
Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

E-mail: [eomelkova02@mail.ru](mailto:eomelkova02@mail.ru)

**Аннотация.** Острая травма зубов часто встречается в дошкольном и школьном возрасте в связи с большим количеством факторов риска. В случае возникновения острой травмы зуба у ребенка в школе учителя должны знать алгоритм действий, чтобы шансы сохранить жизнеспособность зуба были выше. Целью исследования является определение факторов риска травмы зубов у детей и оценка уровня знаний среди учителей образовательных учреждений города Екатеринбурга на тему оказания первой помощи детям с острой травмой зубов. Проведено анонимное анкетирование учителей образовательных учреждений города Екатеринбурга по вопросам оказания первой помощи детям при острой травме зубов. По его результатам лишь 6 % среди опрошенных ранее обучались и имеют знания по данной проблеме. 33 % учителей сталкивались с травмой зубов в детском возрасте за период преподавательской деятельности. 47 % учителей указали верное время, в течение которого необходимо обратиться в больницу с «выбитым» зубом. Большинство учителей не знают среды, в которых необходимо транспортировать «выбитый» зуб. Поэтому для предупреждения развития возможных осложнений, связанных с острой травмой зубов в детском возрасте, необходимо проводить просветительские мероприятия, квалифицированное обучение среди учителей средних образовательных учреждений для повышения качества их знаний в вопросах оказания первой помощи.

**Ключевые слова:** факторы риска травмы, острая травма зубов, дети, учителя, первая помощь

**Для цитирования:** Закиров Т.В., Брусницына Е.В., Иощенко Е.С., Торшина В.А., Омелькова Е.А. 2024. Осведомленность учителей в вопросе оказания неотложной помощи при острой травме зубов у детей. *Актуальные проблемы медицины*, 47(4): 475–483. DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-475-483

**Финансирование:** работа выполнена без внешних источников финансирования.

## Teachers' Awareness of Emergency Care for Acute Dental Trauma in Children

Taras V. Zakirov , Elena V. Brusnitsyna , Evgeny S. Ioschenko ,  
Victoria A. Torshina , Ekaterina A. Omelkova 

Ural State Medical University,  
3 Repin St., Ekaterinburg 620028, Russia

E-mail: [eomelkova02@mail.ru](mailto:eomelkova02@mail.ru)

**Abstract.** Acute dental trauma is common in preschool and school age due to a large number of risk factors. In case of acute dental trauma in a child at school, teachers should know the algorithm of actions so that the

© Закиров Т.В., Брусницына Е.В., Иощенко Е.С.,  
Торшина В.А., Омелькова Е.А., 2024



chances of preserving the viability of the tooth are higher. The aim of the study is to determine the risk factors of dental trauma in children and to assess the level of knowledge among teachers of educational institutions in the city of Yekaterinburg on the topic of first aid for children with acute dental trauma. An anonymous questionnaire survey of teachers of educational institutions in the city of Yekaterinburg on the issues of first aid for children with acute dental trauma was conducted. According to the results, only 6 % of the respondents had been previously trained and had knowledge of this problem. 33 % of teachers have encountered dental trauma in childhood during their teaching career. 47 % of teachers indicated the right time to go to hospital with a “knocked out” tooth. Most of the teachers do not know the environment in which a knocked out tooth should be transported. Therefore, in order to prevent the development of possible complications associated with acute dental trauma in childhood, it is necessary to conduct educational activities and provide qualified training for teachers of secondary educational institutions to improve the quality of their knowledge in matters of first aid.

**Keywords:** injury risk factors, acute dental trauma, children, teachers, first aid

**For citation:** Zakirov T.V., Brusnitsyna E.V., Ioschenko E.S., Torshina V.A., Omelkova E.A. 2024. Teachers' Awareness of Emergency Care for Acute Dental Trauma in Children. *Challenges in Modern Medicine*, 47(4): 475–483 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-475-483

**Funding:** The work was carried out without external sources of funding.

---

## Введение

Острая травма зубов часто встречается у детей в дошкольном и школьном возрасте и является частой причиной обращения родителей и детей в стоматологические клиники. Травма зубов относится к зубочелюстной патологии и сопровождается вовлечением в процесс собственно тканей зуба, а также периапикальных тканей [Иощенко и др., 2018; Маланова и др., 2021].

По данным авторов было выявлено два возрастных пика детского травматизма, первый из которых приходится на возраст 2,5–3 лет, когда ребенок познает мир, не ощущает опасность, легко теряет равновесие в связи с не полностью сформировавшимися нейромышечными рефлексам. Второй период повышенного риска острой травмы у детей обусловлен занятием спортом и подвижными играми, средний возраст ребенка 7–9 лет [Тарасова и др., 2021].

Согласно данным всемирной организации здравоохранения, 16–40 % детей сталкивается со стоматологической травмой в возрасте 6–12 лет [Daupare, Narbutaite, 2020]. Травматические повреждения зубов в детском возрасте в школьное время находятся на втором месте после дома, на них приходится, по данным различных исследований, 25–30 % [Маланова и др., 2021; Majewski et al., 2022]. В связи с имеющимися показателями стоит отметить, что учителя могут играть решающую роль в вопросе своевременно оказанной неотложной помощи в надлежащем объеме для долгосрочного успеха лечения и предупреждения развития возможных осложнений после травмы зубов [Иощенко и др., 2018; Маланова и др., 2021; Daupare et al., 2020; Ivanda et al., 2021; Alharbi et al., 2023; Kneitz et al., 2023].

Значительные показатели встречаемости дентальной травмы у детей в школьное время показывают, что учителям образовательных учреждений необходимы достоверная информация, наличие опыта и знаний в вопросе об оказании помощи при острой травме зубов [Tzimpoulas et al., 2020; Majewski et al., 2022; Ribas et al., 2022].

Факторами риска острой травмы зубов у детей могут быть индивидуальные особенности строения зубочелюстной системы, такие как протрузия резцов на верхней челюсти (более 3 мм), несмыкание губ (расстояние между верхней и нижней губой в состоянии покоя более 3 мм) вследствие дистальной окклюзии у ребенка. Поэтому чаще встречаются травмы центральных и боковых резцов верхней челюсти с травматизацией сосудисто-нервного пучка [Тарасова и др., 2023; Kirzioglu et al., 2019; Yang et al., 2021]. Также у гиперактивных детей с дефицитом внимания, с избыточной массой тела риск получения острой травмы зубов выше, чем у других детей [Тарасова и др., 2023; Kirzioglu et al., 2019].

В работе [Kırzioğlu et al., 2019] указано, что наиболее частой причиной травмирования зубов было падение во время активных игр дома (46 %), а также дорожно-транспортные происшествия (велосипед, самокат и др.), чаще без надзора родителей (41,8 %). Во временном прикусе у детей чаще встречается вывих зуба (вколоченный или полный), в постоянном прикусе – перелом коронки зуба. Такая закономерность объясняется разным строением зуба и тканей пародонта. У молочных зубов корни короткие и широкие, костная ткань эластичная, содержит больше органических элементов по сравнению с постоянными зубами. Постоянные зубы устойчивее, костная ткань постепенно начинает насыщаться неорганическими элементами и становится более плотной.

В случае возникновения травмы зубов у детей высок риск осложнений. Возможно развитие некроза пульпы, резорбции корня, гипоплазия эмали, у зубов с незавершенным формированием корня возможно нарушение его дальнейшего роста. У пациентов, обратившихся за помощью позднее 1 часа после травмы зуба, чаще развивается некроз пульпы. Некроз возникает из-за разрыва сосудисто-нервного пучка. Также встречается воспалительная и заместительная резорбция корня. Воспалительная резорбция возникает из-за несвоевременного эндодонтического лечения поврежденного зуба. Заместительная – при травме связочного аппарата зуба и нарушения слоя прецементы корня [Тарасова и др., 2023].

**Цель исследования** – оценка уровня знаний на тему оказания первой помощи детям с острой травмой зубов среди учителей образовательных учреждений города Екатеринбурга, уточнение факторов, предрасполагающих к острой травме зуба.

### **Объекты и методы исследования**

Среди учителей средних образовательных учреждений города Екатеринбурга было проведено анкетирование. Анкета включала в себя 9 вопросов закрытого типа на тему оказания первой помощи детям с острой травмой зубов. В добровольном анонимном анкетировании приняли участие 180 учителей. Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010.

### **Результаты и их обсуждение**

В анкетировании приняли участие 180 учителей десяти средних образовательных учреждений города Екатеринбурга, из них 36 % имеют стаж преподавания от 16 до 30 лет, 27 % – со стажем от 5 до 15 лет, 24 % учителей имеют стаж 30 лет и более и 13 % – со стажем менее 5 лет.

Анализ результатов анкетирования показал, что 33 % опрошенных учителей сталкивались с травмой зубов у детей за время своего преподавательского стажа, 67 % учителей не сталкивались с данной травмой.

Благодаря проведенному анкетированию было выявлено, что 94 % среди опрошенных учителей образовательных учреждений города Екатеринбурга ранее не обучались оказанию первой помощи при травме зубов в детском возрасте, лишь 6 % учителей имеют знания в данном вопросе.

В соответствии с результатами опроса 95 % учителей хотели бы получить дополнительные знания по оказанию первой помощи при острой травме зубов у детей, 5 % – не желают получить дополнительную информацию о дентальной травме в детском возрасте.

Среди опрошенных 47 % учителей указали верное время (1 час), в течение которого необходимо обратиться в больницу с «выбитым» зубом (рис. 1).

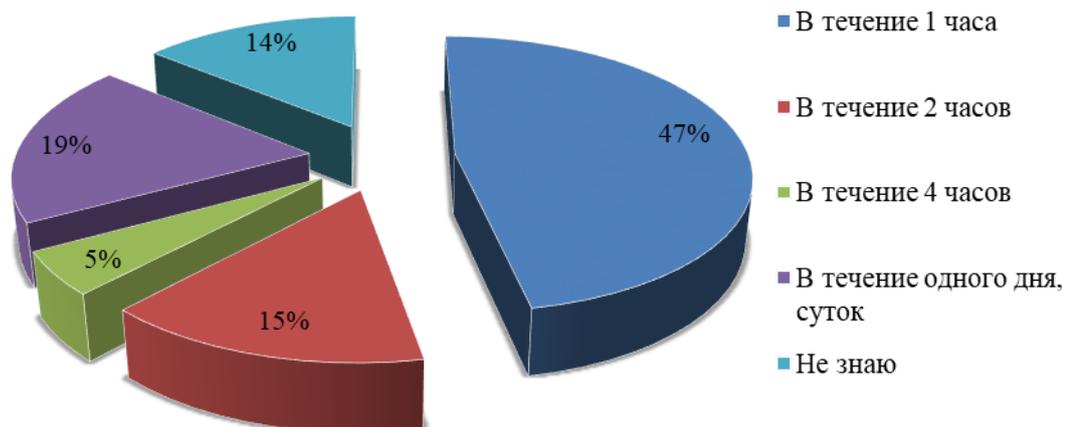


Рис. 1. Время, в течение которого необходимо обратиться в больницу с «выбитым» зубом  
Fig. 1. Critical time frame to go to the hospital with a “knocked out” tooth

Согласно данным, полученным в ходе анкетирования, было установлено, что большинство опрошенных учителей не знают, в какую среду необходимо поместить «выбитый» зуб при транспортировке в больницу (рис. 2).



Рис. 2. Среда для транспортировки «выбитого» зуба  
Fig. 2. Medium for transporting a “knocked out” tooth

Благоприятными средами для транспортировки выбитого зуба являются молоко, физиологический раствор и баночка со слюной человека, получившего травму зуба. По результатам опроса можно сделать вывод, что большинство респондентов считают лучшей средой для транспортировки чистый платок, однако сухая среда является худшим условием для сохранности жизнеспособности зуба.

Результаты ответов на вопрос анкеты: «Что необходимо сделать с отломком в случае перелома зуба?» показывают неосведомленность учителей в проблеме оказания первой помощи детям при острой травме зубов. Лишь 10 % среди опрошенных правильно отмечают, что отломок необходимо поместить в жидкость, 36 % считают отломок бесполезным, что его можно выкинуть, 26 % отвечают, что необходимо найти отломок и завернуть его в марлю, еще 28 % не знают, что необходимо предпринять в данной ситуации.

Анализ результатов анкетирования на вопрос: «Должны ли быть вставлены «выбитые» молочный и постоянный зубы обратно?» представлен на диаграмме 3 (рис. 3).

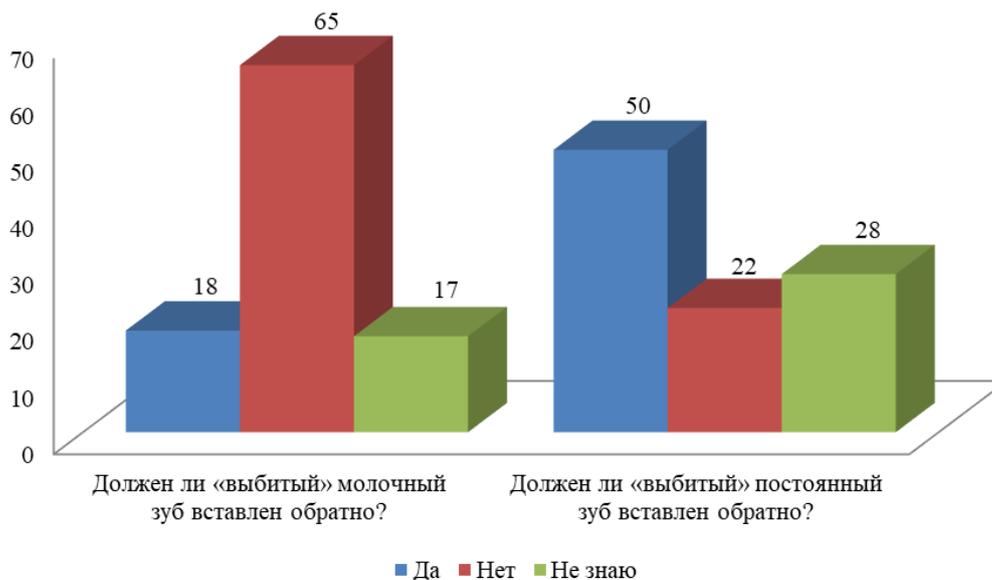


Рис. 3. Действия с «выбитым» молочным и постоянным зубами  
Fig. 3. Actions with “knocked out” deciduous and permanent teeth

По данным опроса было выявлено, что большинство респондентов (65 %) считают, что «выбитый» молочный зуб реплантации не подлежит, что является правильным ответом. В случае травмы постоянного зуба при соблюдении вышеперечисленных условий о времени обращения в стоматологическую поликлинику и транспортной среде «выбитого» зуба зуб может быть возвращен обратно, как и ответила половина опрошенных учителей.

### Обсуждение

На основании полученных результатов анкетирования отмечается неосведомленность учителей средних образовательных учреждений по вопросам оказания первой помощи детям при острой травме зубов. Низкие знания в данном вопросе приводят к потере времени, в связи с чем способствуют развитию осложнений дентальных травм.

Проанализировав результаты зарубежных исследований, стоит отметить, что в разных странах проблемам травмы зубов у детей в школе и оказанию первой стоматологической помощи учителями придается особое значение. Уровень осведомленности учителей образовательных учреждений в разных странах варьирует, но остается неудовлетворительным. Согласно проведенному исследованию, в штате Лагос из 320 опрошенных учителей 30,9 % (99 учителей) прошли обучение по оказанию первой помощи, которое включало в себя экстренное лечение стоматологической травмы, но стоит отметить, что общие знания школьных учителей были плохими у 84 % респондентов (269 учителей) [Olatosi et al., 2013]. Исследование, проведенное в Индии в районе Корорг, включало в себя анкетирование 600 учителей, из них лишь 24,7 % (148 учителей) считали «выпавший» зуб важным и хотели его найти [Shamarao et al., 2014]. В исследовании в Турции приняли участие 1 634 учителей, результаты показывают, что 97,8 % (1 598 учителей) никогда не проходили обучение по оказанию помощи при стоматологической травме, хотя 28,1 % (459 учителей) по крайней мере один раз за время своей практики сталкивались с дентальной травмой [Kurnaz, Bayraktar, 2021]. В Хорватии, в городе Риека, анкетирование 144 учителей показало следующую картину: 87,5 % опрошенных (126 учителей) никогда не были осведомлены о стоматологической травме, в то время как 47,2 % (68 учителей) видели в своей профессиональной карьере по крайней мере одну острую травму зуба. Лишь 2 % респондентов (3 учителя) правильно выбрали среду для транспортировки «выбитого» зуба или его сломанного фрагмента [Bakarčić et al., 2017]. Исследование, проведенное среди 161 учителя начальных школ в Аджмане, Объединенные Арабские Эмираты, показало, что 18,6 % опрошенных (30 учителей) проходили подготовку по



лечению стоматологических травм [Hashim et al., 2021]. Исследование, проведенное в бразильских школах, включающее в себя анкетирование 205 учителей, предоставляет следующие данные: 91,2 % (187 учителей) сообщили, что ничего не знают о стоматологической травме, хотя 16,6 % (34 учителей) видели случаи острой травмы зубов. Из 205 учителей лишь 4,1 % (8 учителей) имеют образование в области стоматологических травм [Antunes et al., 2016]. В Саудовской Аравии, в Эр-Рияде, были проанкетированы 1 520 учителей, было выявлено, что при острой травме зубов, когда присутствует отломок зуба, 38,8 % респондентов (590 учителей) считают сломанную часть бесполезной. На вопрос о среде для транспортировки зуба или его фрагмента только 19,7 % (299 учителей) выбрали молоко и 3,2 % (49 учителей) – слюну пострадавшего [Alsadhan et al., 2019].

### Выводы

Обобщая все данные, отмечаются факторы риска острой травмы, которые есть у большинства детей: патология прикуса и неаккуратная активность ребенка. Вследствие этого недостаток знаний и умений у учителей школьных образовательных учреждений в вопросе оказания первой помощи ребенку при дентальной травме приводит к потере времени, снижает вероятность эффективного лечения и повышает риск возможных осложнений.

Для повышения опыта и знаний в вопросе оказания стоматологической помощи среди учителей средних образовательных учреждений необходимо проводить санитарно-просветительские мероприятия в этой отрасли.

Проблема дентальной травмы актуальна и на сегодняшний день, в связи с чем возможность проведения педагогического образования через повышение квалификации по данной теме в качестве части пожизненного образования учителей приведет к оперативным и качественным действиям при возникновении травмы.

Умения правильно оказать первую помощь детям при острой травме зубов необходимо всем, кто занят в сфере работы с детьми дошкольного и школьного возраста, обеспечении детского досуга, так как это является важным аспектом в предупреждении развития осложнений дентальной травмы.

### Список литературы

- Иощенко Е.С., Закиров Т.В., Шарипова Р.И., Брусницына Е.В. 2018. Уровень информированности населения о первой помощи при травме зубов у детей. *Проблемы стоматологии*, 14(3): 79–85. doi: 10.18481/2077-7566-2018-14-3-79-85.
- Маланова О.А., Морозова Н.С., Мальцева А.Г. 2021. Определение уровня знаний педагогов при оказании первой помощи при острой травме зубов. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*, 23(4): 36–42. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-4-36-42>.
- Тарасова Н.В., Буянкина Р.Г., Галонский В.Г., Градобоев А.В., Журавлева Т.Б. 2023. Детская травма зубов: причины, распространённость, структура (обзорная статья). *Вестник новых медицинских технологий*, 4: 16–21. doi: 10.24412/1609-2163-2023-4-16-21.
- Alharbi Z.F., Habibullah M.A. 2023. Knowledge, Attitudes, and Practices of School Teachers Regarding Dental Trauma and its Emergency Management in Madinah, Saudi Arabia: A Questionnaire-Based Online Cross-Sectional Survey. *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 15(Suppl 1). doi: 10.4103/jpbs.jpbs\_107\_22.
- Alsadhan S.A., Alsayari N.F., Abuabat M.F. 2019. Teachers' Knowledge Concerning Dental Trauma and its Management in Primary Schools in Riyadh, Saudi Arabia. *Int. Dent. J.*, 68(5): 306–313. doi: 10.1111/idj.12385.
- Antunes L.A., Rodrigues A.S., Martins A.M., Cardoso E.S., Homsy N., Antunes L.S. 2016. Traumatic Dental Injury in Permanent Teeth: Knowledge and Management in a Group of Brazilian School Teachers. *Dent Traumatol*, 32(4): 269–73. doi: 10.1111/edt.12249.
- Bakarčić D., Hrvatin S., Maroević M., Ivančić Jokić N. 2017. First Aid Management in Emergency Care of Dental Injuries – Knowledge among Teachers in Rijeka, Croatia. *Acta Clin Croat*, 56(1): 110–116. doi: 10.20471/acc.2017.56.01.16.

- Daupare S., Narbutaite J. 2020. Primary School Teachers' Knowledge and Attitude Regarding Traumatic Dental Injuries. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.*, 38(3): 216–221. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD\_170\_18.
- Hashim R. 2011. Dental Trauma Management Awareness Among Primary School Teachers in the Emirate of Ajman, United Arab Emirates. *Eur. J. Paediatr. Dent.*, 12(2): 99–102.
- Ivanda S., Gavic L., Galic T., Tadin A. 2021. School Teachers' Knowledge and Experience About Emergency Management of Traumatic Dental Injuries: A Questionnaire-Based Online Cross-Sectional Survey. *Dent Traumatol*, 37(4): 589–600. doi: 10.1111/edt.12669.
- Kneitz F.B., Scalioni F.A.R., Tavares L.C.D, Campos M.J.D.S, Carrada C.F., Machado F.C. 2023. Elementary School Teachers' Knowledge and Attitudes Toward Emergency Management of Traumatic Dental Injuries. *Braz. Oral. Res.* 10; 37:e073. doi: 10.1590/1807-3107bor-2023.vol37.0073.
- Kırzioğlu Z., Öz E. 2019. Changes in the Aetiological Factors of Dental Trauma in Children Over Time: An 18-Year Retrospective Study. *Dental Traumatology*, 35(4–5): 259–267. doi: 10.1111/edt.12478.
- Kurnaz S., Bayraktar C. 2021. School Teachers' Knowledge and Attitudes about the Emergency Management of Traumatic Dental Injuries in Turkey. *Community Dent Health*, 38(3): 215–219. doi: 10.1922/CDH\_00375Kurnaz05.
- Levin L., Day P.F., Hicks L., O'Connell A., Fouad A.F., Bourguignon C., Abbott P.V. 2020. International Association of Dental Traumatology Guidelines for the Management of Traumatic Dental Injuries: General Introduction. *Dent Traumatol*, 36(4): 309–313. doi: 10.1111/edt.12574.
- Majewski M., Kostrzevska P., Ziolkowska S., Kijek N., Malinowski K. 2022. Traumatic Dental Injuries – Practical Management Guide. *Pol. Merkur. Lekarski*, 50(297): 216–218.
- Olatosi O.O., Iwuala S.O., Isiekwe G.I., Oredugba F.A., Adenaike A.S., Oluwo A.O. 2013. Knowledge and Attitude of Some Nigerian School Teachers on the Emergency Management of Avulsed Permanent Incisor. *J. West Afr. Coll. Surg.*, 3(4): 30–52.
- Ribas Perez D., Olivera R., Mendoza Mendoza A., Solano Mendoza B. 2022. Knowledge of First Aid Measures in Dental Trauma: A Survey of Teachers in the Province of Seville, Spain. *Children (Basel)*, 9(8): 1225. doi: 10.3390/children9081225.
- Shamarao S., Jain J., Ajagannanavar S.L., Haridas R., Tikare S., Kalappa A.A. 2014. Knowledge and Attitude Regarding Management of Tooth Avulsion Injuries Among School Teachers in Rural India. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.*, 4(1): 44–8. doi: 10.4103/2231-0762.144599.
- Tzimpoulas N., Markou M., Zioutis V., Tzanetakis G.N. 2020. A Questionnaire-Based Survey for the Evaluation of the Knowledge Level of Primary School Teachers on First-Aid Management of Traumatic Dental Injuries in Athens, Greece. *Dent Traumatol*, 36(1): 41–50. doi: 10.1111/edt.12503.
- Yang X., Sun W., Wang Z., Ji A.P., Bai J. 2021. Clinical Analysis of Children and Adolescents Emergency Dental Trauma Cases. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 3; 53(2): 384–389. doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2021.02.025.

## References

- Ioschenko E.S., Zakirov T.V., Sharipova R.I., Brusnitsyna E.V. 2018. The Level of Public Awareness of First Aid for Dental Trauma in Children. *Problems of Stomatology*, 14(3): 79–85. doi: 10.18481/2077-7566-2018-14-3-79-85 (in Russian).
- Malanova O.A., Morozova N.S., Maltseva A.G. 2021. Determination of the Level of Knowledge of Educators in Providing First Aid in Acute Dental Trauma. *Medico-Pharmaceutical Journal "Pulse"*, 23(4): 36–42. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-4-36-42> (in Russian).
- Tarasova N.V., Buyankina R.G., Galonsky V.G., Gradoboev A.V., Zhuravleva T.B. 2023. Pediatric Dental Trauma: Causes, Prevalence, Structure (Review Article). *Bulletin of New Medical Technologies*, 4: 16–21. doi: 10.24412/1609-2163-2023-4-16-21 (in Russian).
- Alharbi Z.F., Habibullah M.A. 2023. Knowledge, Attitudes, and Practices of School Teachers Regarding Dental Trauma and its Emergency Management in Madinah, Saudi Arabia: A Questionnaire-Based Online Cross-Sectional Survey. *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 15(Suppl 1). doi: 10.4103/jpbs.jpbs\_107\_22.
- Alsadhan S.A., Alsayari N.F., Abuabat M.F. 2019. Teachers' Knowledge Concerning Dental Trauma and its Management in Primary Schools in Riyadh, Saudi Arabia. *Int. Dent. J.*, 68(5): 306–313. doi: 10.1111/idj.12385.



- Antunes L.A., Rodrigues A.S., Martins A.M., Cardoso E.S., Homsy N., Antunes L.S. 2016. Traumatic Dental Injury in Permanent Teeth: Knowledge and Management in a Group of Brazilian School Teachers. *Dent Traumatol*, 32(4): 269–73. doi: 10.1111/edt.12249.
- Bakarčić D., Hrvatin S., Maroević M., Ivančić Jokić N. 2017. First Aid Management in Emergency Care of Dental Injuries – Knowledge among Teachers in Rijeka, Croatia. *Acta Clin Croat*, 56(1): 110–116. doi: 10.20471/acc.2017.56.01.16.
- Daupare S., Narbutaite J. 2020. Primary School Teachers' Knowledge and Attitude Regarding Traumatic Dental Injuries. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.*, 38(3): 216–221. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD\_170\_18.
- Hashim R. 2011. Dental Trauma Management Awareness Among Primary School Teachers in the Emirate of Ajman, United Arab Emirates. *Eur. J. Paediatr. Dent.*, 12(2): 99–102.
- Ivanda S., Gavic L., Galic T., Tadin A. 2021. School Teachers' Knowledge and Experience About Emergency Management of Traumatic Dental Injuries: A Questionnaire-Based Online Cross-Sectional Survey. *Dent Traumatol*, 37(4): 589–600. doi: 10.1111/edt.12669.
- Kneitz F.B., Scalioni F.A.R., Tavares L.C.D, Campos M.J.D.S, Carrada C.F., Machado F.C. 2023. Elementary School Teachers' Knowledge and Attitudes Toward Emergency Management of Traumatic Dental Injuries. *Braz. Oral. Res.* 10; 37:e073. doi: 10.1590/1807-3107bor-2023.vol37.0073.
- Kirzioglu Z., Oz E. 2019. Changes in the Aetiological Factors of Dental Trauma in Children Over Time: An 18-Year Retrospective Study. *Dental Traumatology*, 35(4–5): 259–267. doi: 10.1111/edt.12478.
- Kurnaz S., Bayraktar C. 2021. School Teachers' Knowledge and Attitudes about the Emergency Management of Traumatic Dental Injuries in Turkey. *Community Dent Health*, 38(3): 215–219. doi: 10.1922/CDH\_00375Kurnaz05.
- Levin L., Day P.F., Hicks L., O'Connell A., Fouad A.F., Bourguignon C., Abbott P.V. 2020. International Association of Dental Traumatology Guidelines for the Management of Traumatic Dental Injuries: General Introduction. *Dent Traumatol*, 36(4): 309–313. doi: 10.1111/edt.12574.
- Majewski M., Kostrzevska P., Ziolkowska S., Kijek N., Malinowski K. 2022. Traumatic Dental Injuries – Practical Management Guide. *Pol. Merkur. Lekarski*, 50(297): 216–218.
- Olatosi O.O., Iwuala S.O., Isiekwe G.I., Oredugba F.A., Adenaike A.S., Oluwo A.O. 2013. Knowledge and Attitude of Some Nigerian School Teachers on the Emergency Management of Avulsed Permanent Incisor. *J. West Afr. Coll. Surg.*, 3(4): 30–52.
- Ribas Perez D., Olivera R., Mendoza Mendoza A., Solano Mendoza B. 2022. Knowledge of First Aid Measures in Dental Trauma: A Survey of Teachers in the Province of Seville, Spain. *Children (Basel)*, 9(8): 1225. doi: 10.3390/children9081225.
- Shamarao S., Jain J., Ajagannanavar S.L., Haridas R., Tikare S., Kalappa A.A. 2014. Knowledge and Attitude Regarding Management of Tooth Avulsion Injuries Among School Teachers in Rural India. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.*, 4(1): 44–8. doi: 10.4103/2231-0762.144599.
- Tzimpoulas N., Markou M., Zioutis V., Tzanetakakis G.N. 2020. A Questionnaire-Based Survey for the Evaluation of the Knowledge Level of Primary School Teachers on First-Aid Management of Traumatic Dental Injuries in Athens, Greece. *Dent Traumatol*, 36(1): 41–50. doi: 10.1111/edt.12503.
- Yang X., Sun W., Wang Z., Ji A.P., Bai J. 2021. Clinical Analysis of Children and Adolescents Emergency Dental Trauma Cases. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 3; 53(2): 384–389. doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2021.02.025.

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 31.08.2024

Поступила после рецензирования 17.10.2024

Принята к публикации 07.11.2024

Received August 31, 2024

Revised October 17, 2024

Accepted November 07, 2024



## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Закиров Тарас Валерьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

 [ORCID: 0000-0002-3591-0608](https://orcid.org/0000-0002-3591-0608)

**Брусницына Елена Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

 [ORCID: 0000-0002-5089-0828](https://orcid.org/0000-0002-5089-0828)

**Иощенко Евгений Сергеевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

 [ORCID: 0000-0002-2470-4614](https://orcid.org/0000-0002-2470-4614)

**Торшина Виктория Андреевна**, ординатор 2 года, ассистент кафедры ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

 [ORCID: 0009-0009-7890-1865](https://orcid.org/0009-0009-7890-1865)

**Омелькова Екатерина Андреевна**, студент стоматологического факультета, 5 курс, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

 [ORCID: 0009-0005-0214-5881](https://orcid.org/0009-0005-0214-5881)

**Taras V. Zakirov**, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

**Elena V. Brusnitsyna**, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

**Evgeny S. Ioschenko**, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

**Victoria A. Torshina**, 2-year resident, Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry and General Practice Dentistry, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

**Ekaterina A. Omelkova**, Student of the Faculty of Dentistry, 5th Year, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia



УДК 616.314-74  
DOI 10.52575/2687-0940-2024-47-4-484-501  
Клинический случай

## Цифровые технологии и искусственный интеллект в протоколе немедленной нагрузки на имплантаты при полной адентии

Студеникин Р.В.<sup>1</sup> , Воловиков О.И.<sup>2</sup> , Поволоцкий А.В.<sup>3</sup> , Сущенко А.В.<sup>1</sup> 

<sup>1)</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,  
Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;

<sup>2)</sup> Стоматологическая клиника «Ваш стоматолог»,  
Россия, 394063, г. Воронеж, Бульвар Пионеров, д. 176;

<sup>3)</sup> «ООО «НСД клиник»,  
Россия, 125252, г. Москва, ул. Новопесчаная, д. 16, к. 2  
E-mail: [studenikin@yahoo.com](mailto:studenikin@yahoo.com)

**Аннотация.** Рассмотрен клинический случай пациента с полной адентией нижней челюсти, которая нуждалась в реабилитации с помощью несъемного протеза на имплантатах, что позволило восстановить функции полости рта. Апробирован разработанный протокол немедленной нагрузки временной конструкцией на имплантаты, реализуемый комплексно – сочетанием искусственного интеллекта, прогнозирующего срок ортопедической нагрузки на основании параметров, влияющих на остеоинтеграцию, и цифровых технологий, охватывающих весь цикл обследования, планирования, хирургического вмешательства, 3D-печати протеза и его установки. Полученные результаты позволяют утверждать, что такой подход значительно сокращает срок реабилитации пациента – время от начала первичного осмотра до установки временной конструкции занимает всего 7 часов. По истечении трех и шести месяцев осуществлен рентгенографический контроль приживаемости имплантатов. Данные свидетельствуют об отсутствии резорбции кости.

**Ключевые слова:** полная адентия, CAD/CAM технологии, искусственный интеллект, зубное протезирование на имплантатах

**Для цитирования:** Студеникин Р.В., Воловиков О.И., Поволоцкий А.В., Сущенко А.В. 2024. Цифровые технологии и искусственный интеллект в протоколе немедленной нагрузки на имплантаты при полной адентии. *Актуальные проблемы медицины*, 47(4): 484–501. DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-484-501

**Финансирование:** работа выполнена без внешних источников финансирования.

## Digital Technologies and Artificial Intelligence in the Protocol for Immediate Loading of Implants with Complete Edentia

Roman V. Studenikin<sup>1</sup> , Oleg I. Volovikov<sup>2</sup> ,  
Artem V. Povolockii<sup>3</sup> , Andrey V. Sushchenko<sup>1</sup> 

<sup>1)</sup> N.N. Burdenko Voronezh State Medical University,  
10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

<sup>2)</sup> Vash stomatolog dentistry clinic,  
17b Pionerov Boul., Voronezh 394063, Russia;

<sup>3)</sup> NSD Clinic LLC,  
Buil. 2 16 Novopeschanaya St., Moscow 125252, Russia  
E-mail: [studenikin@yahoo.com](mailto:studenikin@yahoo.com)

**Abstract.** The article describes the clinical case of a patient with completely edentulous lower jaw requiring rehabilitation with the help of a fixed prosthesis on implants, which allowed restoring the functions of the oral cavity. A developed protocol for immediate loading of a temporary structure on implants was tested. It is implemented as a complex combination of artificial intelligence that predicts the duration of the orthopedic load

based on the parameters affecting osseointegration, and digital technologies covering the entire cycle of examination, planning, surgical intervention, 3D printing of the prosthesis and its installation. The results obtained suggest that this approach significantly reduces the patient's rehabilitation time - the time from the start of the initial examination to the installation of a temporary structure took only 7 hours. After three and six months, radiographic monitoring of implant survival was carried out. The data indicate the absence of bone resorption.

**Keywords:** complete edentia, CAD/CAM technologies, artificial intelligence, dental prosthetics on implants

**For citation:** Studenikin R.V., Volovikov O.I., Povolockii A.V., Sushchenko A.V., 2024. Digital Technologies and Artificial Intelligence in the Protocol for Immediate Loading of Implants with Complete Edentia. *Challenges in Modern Medicine*, 47(4): 484–501 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-484-501

**Funding:** The work was carried out without external sources of funding.

## Введение

Цифровые стоматологические технологии в последнее время приобрели значительную популярность и внедряются в рабочий процесс как несъемного протезирования, так и протезирования на имплантатах [Chrcanovic et al., 2020; Rekow 2020; Kernitsky et al., 2023; Sailer et al., 2023], что включает 3D-визуализацию, размещение имплантатов с использованием цифрового шаблона, цифровое сканирование, компьютерное проектирование и производство (CAD/CAM) временных и постоянных конструкций [Hensel et al., 2021; Shenoy et al., 2022; Ahmad Abadi et al., 2023; Guncu et al., 2023].

Компьютерное планирование и сканирование имплантатов при полной адентии, хирургия с использованием шаблонов и CAD/CAM технологии считаются относительно новыми в области имплантологического протезирования, однако протоколы диагностики планирования и реализации лечения постоянно совершенствуются [Moura et al., 2021; Jung et al., 2022; Papaspyridakos et al., 2023; Troncoso-Pazos J. et al., 2023]. Для таких пациентов стандартом лечения остается традиционная техника оттиска полной дуги с открытой и шинированной ложкой [Cybulska et al., 2023].

Цифровое сканирование имплантатов у пациентов с полной адентией является процедурой, чувствительной к технике из-за отсутствия анатомических ориентиров, таких как зубы [Bernauer et al., 2023; Yan et al., 2023].

Изучена точность полного цифрового сканирования позиции имплантатов. Большинство из них проводилось *in vitro* и показали, что оно демонстрирует погрешность, сравнимую с точностью оттисков [Revilla-León et al., 2023].

Кроме того, недостаточно данных о печатных 3D-слепок, полученных из файлов стандартного языка тестирования (STL-файлы) [Gresco et al., 2022]. Для полного цифрового рабочего процесса необходимо использование внутриротового сканера, который генерирует файлы STL, используемые при изготовлении прототипов протезов и окончательных несъемных полных зубных протезов на имплантатах, аналогично традиционному [Park et al., 2023].

Сочетание традиционного и цифрового рабочих процессов является текущим стандартом восстановления полностью отсутствующих зубов с помощью имплантатов [Anvarjonovich, 2023], однако постоянное развитие CAD/CAM технологии может обеспечить решение проблемы полным цифровым протоколом.

Целью данного исследования была реализация полного цифрового протокола и оценка выживаемости имплантатов, подвергшихся немедленной нагрузке временной конструкцией, по данным искусственного интеллекта, при полной адентии.

## Объекты и методы исследования

Согласно разработанному протоколу, применяются имплантаты различного диаметра и длины (в зависимости от результатов цифрового планирования), установленные на нижнюю челюсть. На операции производится местная инфильтрационная анестезия, устанавливается

первый шаблон (позиционирующий) точно по прикусному регистрату для сопоставления последующих навигационных шаблонов с верхней челюстью. Затем препарируется кость через отверстие для редукции гребня, внедряются пины, проверяется точность посадки и закрепление протеза в заданном положении относительно верхнего. Проводится оптическая регистрация прикуса с дальнейшей выгрузкой информации в программу-моделировщик.

Следующим этапом должен быть откинут слизисто-надкостничный лоскут, мобилизованы мягкие ткани, чтобы не перекрывать рабочую зону, установлен второй шаблон для редукции альвеолярного гребня, проверены положения пинов в кости относительно отверстий в гребне. С помощью хирургического пьезотома под водяным охлаждением необходимо редуцирование объема альвеолярного гребня по высоте в вестибулооральном направлении. Накладывается на костный третий шаблон для остеотомии навигационного, проверяется крепление пинов в кости для контроля его позиции. Иницируется отверстие в верхней кортикальной пластинке, используется направляющее сверло для создания централизованного костного ложа заданной глубины.

Пошаговым сверлением от малого до большого диаметра производится препарирование кости нижней челюсти сверлами через навигационные отверстия со втулками. Устанавливаются имплантаты в необходимые позиции с помощью механического имплантовода из навигационного набора и храпового механизма. Они считаются успешно интегрированными, если есть достаточное сопротивление и значение крутящего момента не менее 30 Н·см.

После установки имплантатов в заданное положение проводят наложение позиционера и установку сканмаркеров. Сканированием получают оптический образ положения имплантатов и мягких тканей. Далее выгружают информацию в программу EXOCAD и моделируют ортопедическую конструкцию относительно образа старого протеза. Временная ортопедическая конструкция, мостовидная шинирующая без титановых оснований с опорой на мультиюниты, из полиметилметаакрилата фрезеруется в CAD/CAM центре и с помощью специальных винтов прикручивается к имплантатам.

### Результаты и их обсуждение

Пациент обратилась в клинику с жалобами на снижение качества жизни (плохая фиксация протеза нижней челюсти, затрудненное пережевывание пищи).

Из анамнеза: носит полный съемный протез нижней челюсти более 7 лет, на верхней челюсти установлен съемный протез на телескопических коронках.

Объективно: атрофирован альвеолярный гребень нижней челюсти в дистальных участках, слизистая подвижна, отсутствие прикрепленной слизистой в дистальных участках, в переднем участке прикрепленная десна 3 мм, слизистая чистая, умеренно влажная (рис. 1).

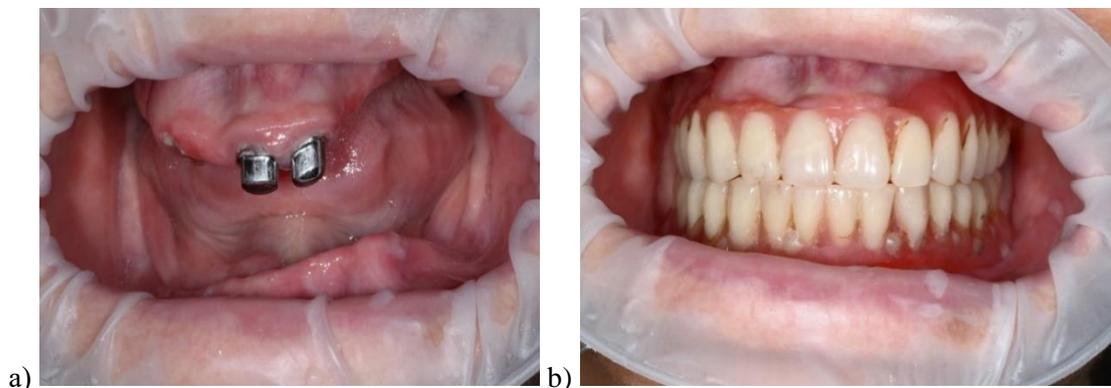


Рис. 1. Пациент с полной утратой зубов нижней челюсти  
(a – без протеза, b – с ним)

Fig. 1. Patient with complete loss of teeth and lower jaws  
(a – without prosthesis, b – with it)

Проведен осмотр внешнего вида лица, слизистой полости рта. Осуществлен фотопротокол исходной ситуации (верхняя и нижняя челюсти, окклюзия, портретное фото в покое, с сомкнутыми губами и со звуком «И» для оценки «линии улыбки» (рис.2).



Рис. 2. Портретные фото пациента для оценки «линии улыбки»

Fig. 2. Portraits photo of the patient to assess the “smile line”

Старые протезы были перебазированы прямым способом в полости рта (материал Rebase фирмы Токуяата) для плотного прилегания – это важно для дальнейшего сопоставления файлов компьютерной томографии и внутриротового скана.

Проведена дополнительная диагностика КЛКТ с нанесенными маркерами из текущего композита на протезе по вестибулярной (8–10 штук) и язычной поверхностям (6–8 штук) в хаотичной последовательности. Во время проведения компьютерной томографии у пациента щеки раздuty, зубы плотно сомкнуты по прикусу совместно с регистратором (рис. 3).

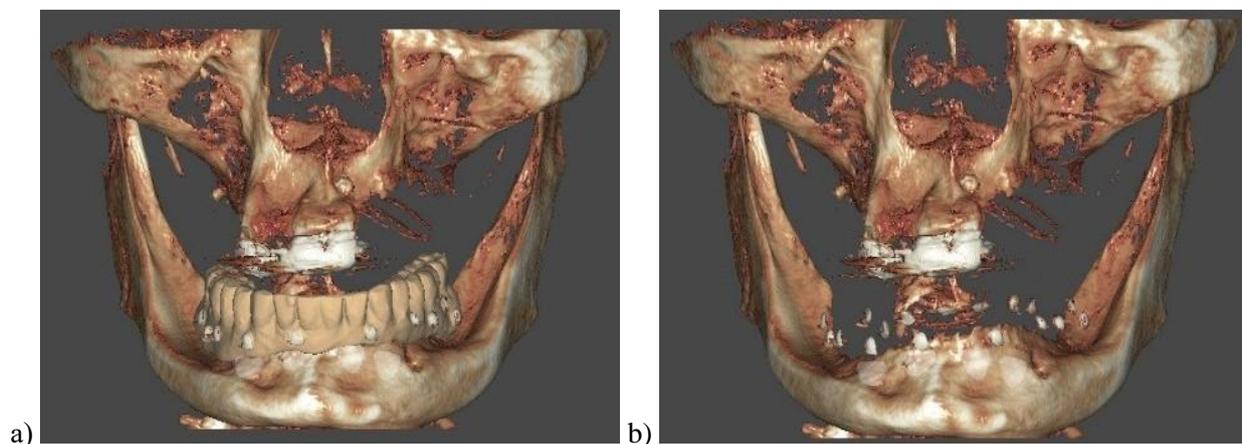


Рис. 3. Рентгенологический образ (DICOM-файл) со старым протезом (а) и нанесенными метками в полости рта (b)

Fig. 3. X-ray image (DICOM file) with an old denture (a) and marks applied in the oral cavity (b)

По данным КЛКТ проведена оценка морфологии и структуры кости, объем альвеолярного гребня нижней челюсти, сделан анализ соотношения кортикального и губчатого слоев (рис. 4).

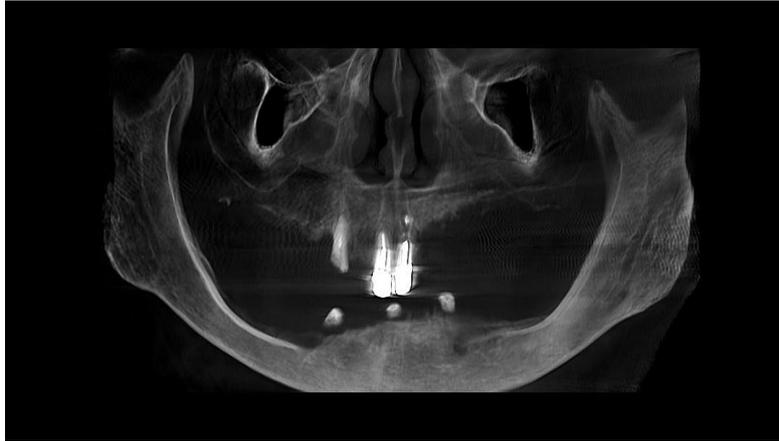


Рис. 4. КЛКТ до лечения  
Fig. 4. CBCT before treatment

Предварительно в интерфейсе просмотрщика КЛКТ во фронтальном участке нижней челюсти произведена оценка оптической плотности по Хаусфилду, которая составляет 890–1000 HU, что соответствует по клинической международной классификации типу кости «D2» и классу резорбции по Lekholm and Zarb – «С». Эти данные необходимы для определения сроков нагрузки ортопедической конструкцией на имплантаты с помощью искусственного интеллекта. Они вносятся в электронную базу данных медицинской карты пациента.

Проведено сканирование аппаратом 3Shape Trios 3 имеющихся протезов, каждого в отдельности, не снимая нанесенных маячков из жидкотекучего композита в той же последовательности, а также соотношение челюстей в полости рта под контролем материала для регистрации прикуса (Occlufast) (рис. 5).



Рис. 5. Оптический образ протезов в смыкании с нанесенными метками  
Fig. 5. Optical image of prostheses in closure with applied marks

В последствии регистрат прикуса из силиконового материала будет служить контролем позиции первого навигационного позиционирующего шаблона относительно антогонистов (протеза верхней челюсти).

В программе Echorlan произведено совмещение DICOM (файлы из КЛКТ) и STL-файлов (сканы верхней челюсти и протеза с метками).

В программе определен образ позиции имплантатов в области 44.42.34.32. зубов относительно будущего временного протеза, костных ориентиров альвеолярного гребня и нижнечелюстного канала, подобраны их макродизайн, диаметр и длина, определен угол

наклона, а также глубина погружения относительно альвеолярного гребня в сочетании с объемом его редукции (рис. 6).

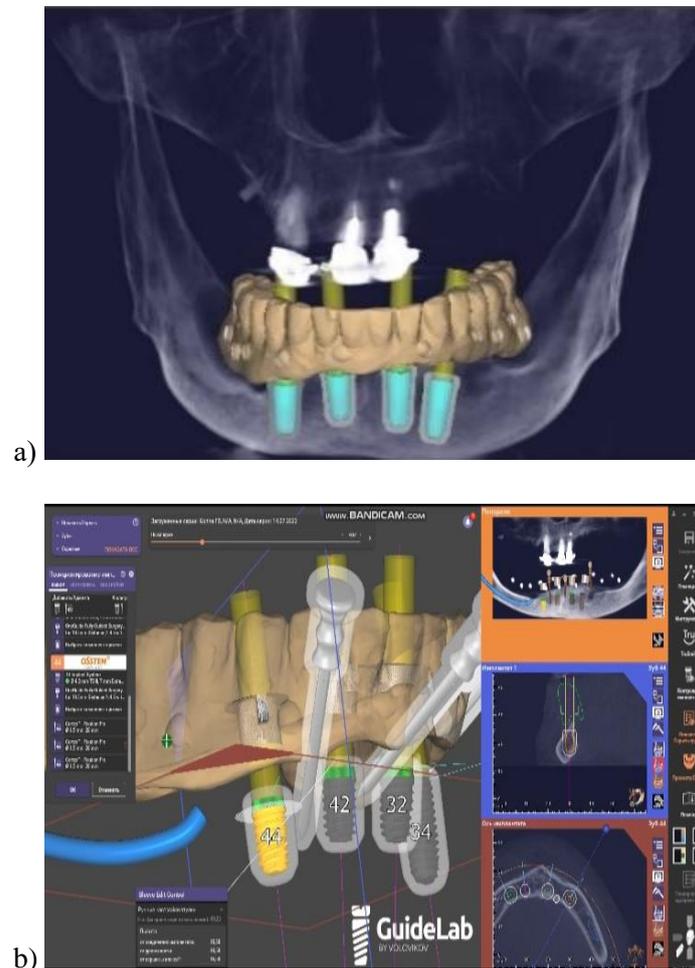


Рис. 6. Образ старого протеза относительно позиции имплантатов в программе Exoplan  
(a – подбор дизайна, b – размеры имплантатов)  
Fig. 6. Image of the old prosthesis relative to the position of the implants in the Exoplan program  
(a – selection of design, b – dimensions of implants)

Проведено виртуальное позиционирование старого протеза относительно будущей позиции имплантатов в кости и антагонистов.

В области зуба 4.4 позиционирован имплантат диаметром 4.0 мм, длиной 7 мм, погружение ниже уровня альвеолярного гребня на 3 мм. Положение съемного основания с переключением платформы (multiunit) определено как прямое, длиной 2 мм.

Далее следует имплантат в области 4.2 зуба, образ из библиотеки программы подобран аналогичный, планируется установка с бикортикальной фиксацией.

Позиция имплантата в области 3.2 определена ниже уровня альвеолярного гребня на 2 мм с объемом редукции до 2 мм, геометрические параметры – диаметр 4 мм, длина 8,5 мм. Необходимо применение прямого multiunit высотой 2 мм.

Такой же имплантат планируется в позицию 3.4 с субкрестальной установкой после предварительной редукции альвеолярного гребня не менее 3 мм (рис. 7).

Верхушки всех имплантатов находятся на расстоянии 1,5–2,5 мм до нижнечелюстного канала.

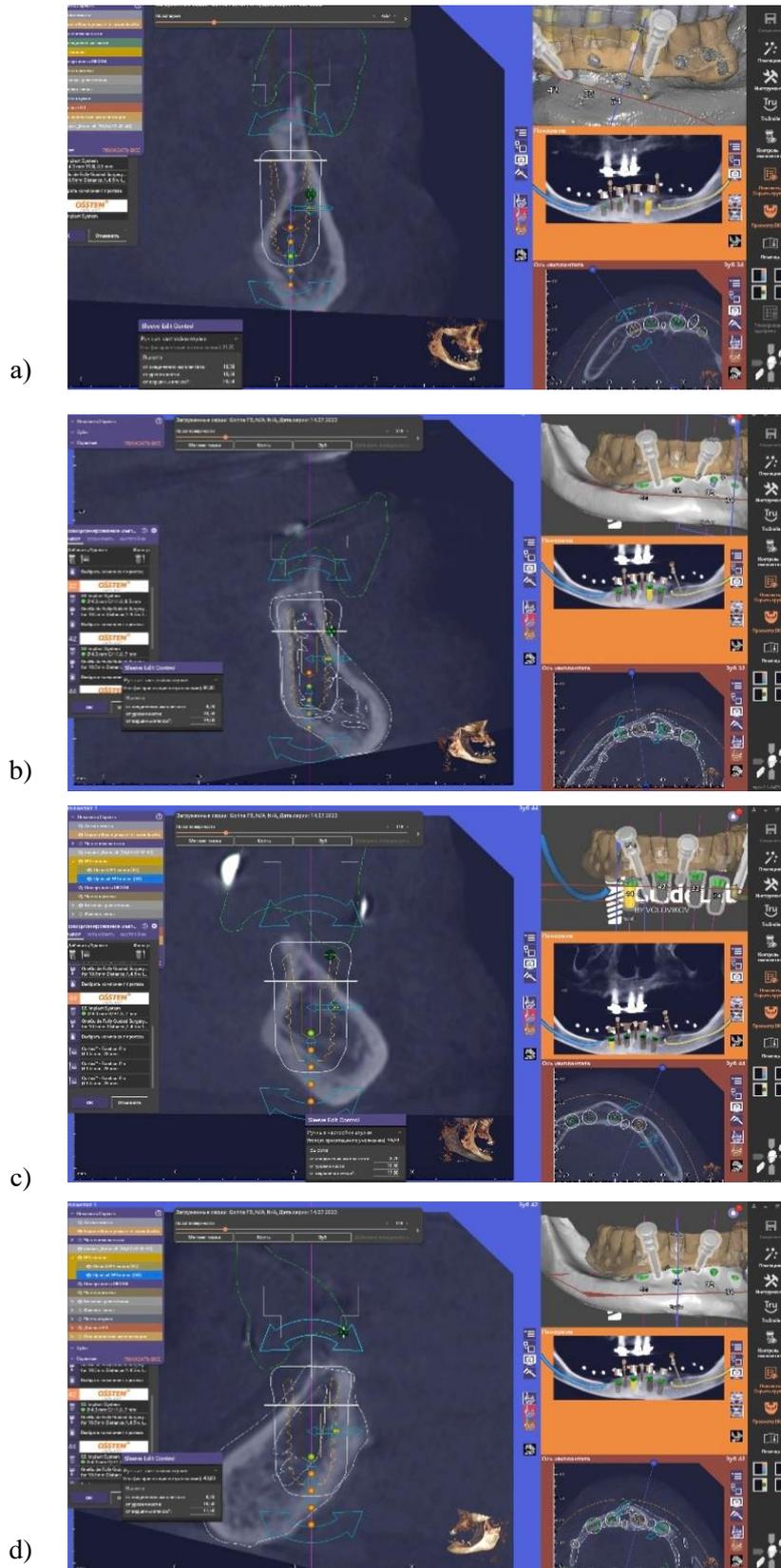


Рис. 7. Этап планирования в программе EXOPLAN: виртуальный образ имплантатов в позиции зубов 3.4 (a), 3.2 (b), 4.4 (c), 4.2 (d) относительно костных параметров альвеолярного гребня (сагитальный срез КЛКТ)

Fig. 7. Planning stage in the EXOPLAN program: virtual image of implants in tooth positions 3.4 (a), 3.2 (b), 4.4 (c), 4.2 (d) relative to the bone parameters of the alveolar ridge (sagittal CBCT section)

Следующим этапом произведено моделирование в программе первого позиционирующего навигационного шаблона с опорой на слизистую, определено количество пинов для его точной фиксации в вестибулярной кости относительно подбородочного отверстия (рис. 8).

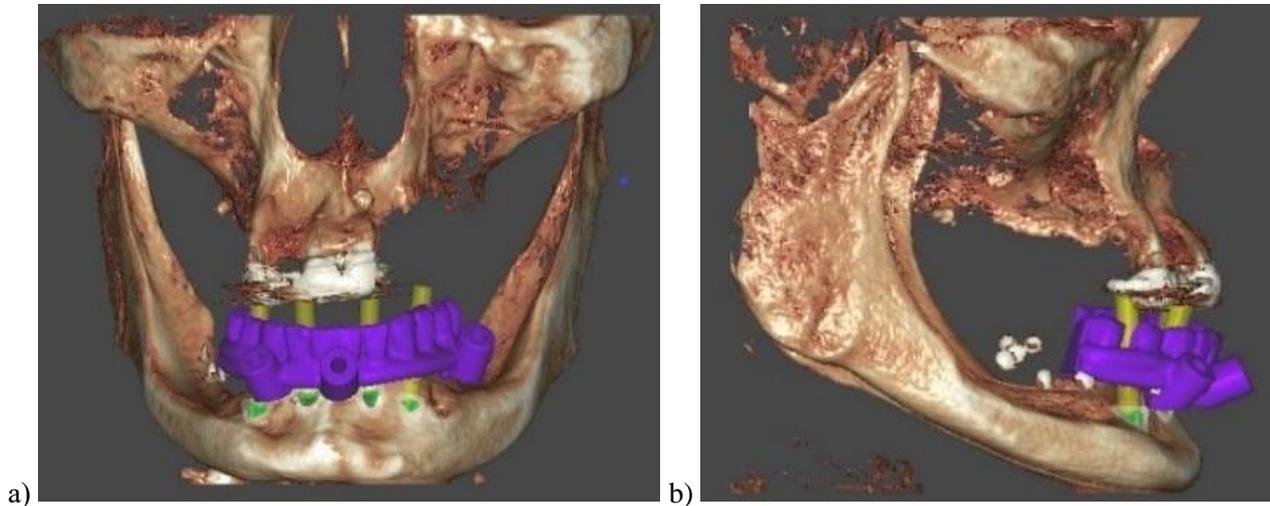


Рис. 8. Моделирование виртуального образа позиционирующего навигационного шаблона в профиль (a) и анфас (b)

Fig. 8. Modeling a virtual image of a positioning navigation template in profile (a) and front (b) view

Размоделирован второй наkostный (для редукции альвеолярного гребня) и третий (для остеотомии) навигационный шаблоны. Оба имеют костные опоры и позиционируются непосредственно на альвеолярный гребень скелетированной кости (рис. 9, 10).

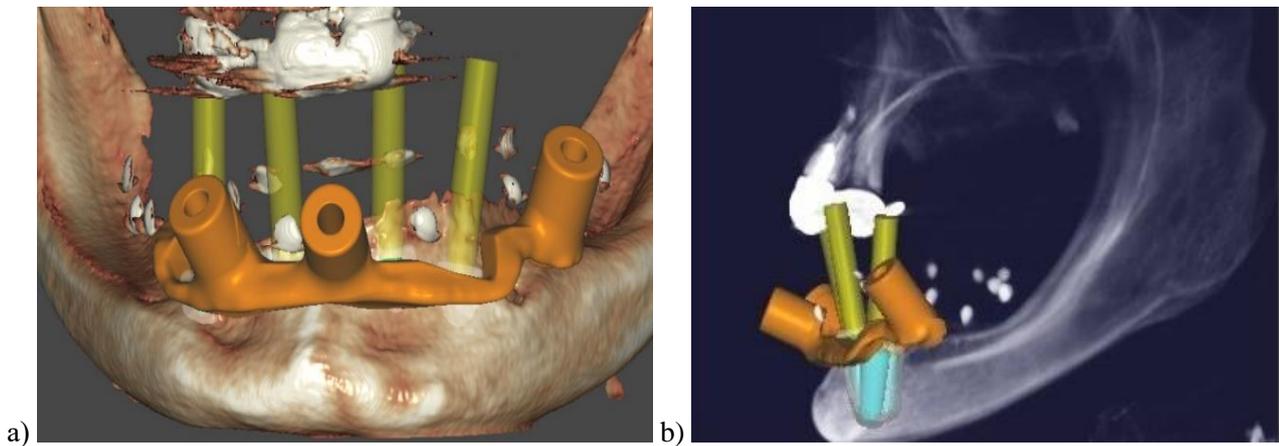


Рис. 9. Виртуальный образ наkostного шаблона для редукции альвеолярного гребня (вид: a – спереди; b – сбоку)

Fig. 9. Virtual image of a bone template for reduction of the alveolar ridge (view: a – front; b – side)

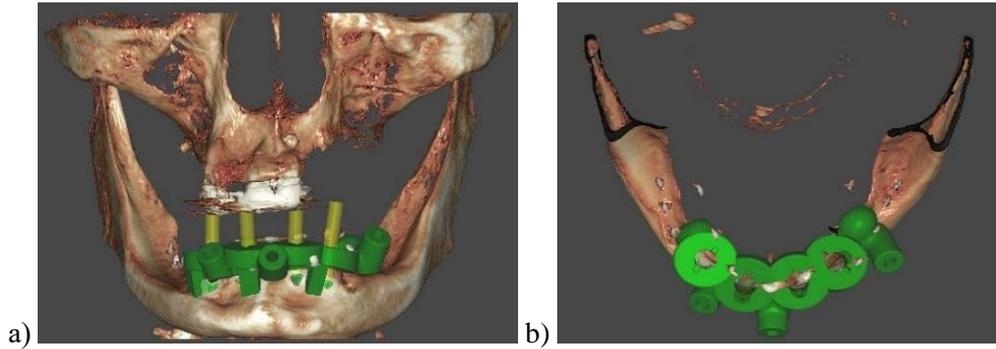


Рис. 10. Виртуальный образ навигационного на костного шаблона для остеотомии  
(вид: а – спереди; б – сверху)

Fig. 10. Virtual image of the navigation bone template for osteotomy (view: a – front; b – top)

Каждый из трех шаблонов, печатающихся на 3D-принтере перед операцией из смолы компании HARS Labs (Dental Yellow Clear PRO), крепится по местам приплавивания первого позиционирующего шаблона во избежание неточностей. Для особой точности под пины ставятся металлические втулки, позволяющие снизить девиацию сверла при препарировании. Перед операцией проводится механическая очистка и дезинфекционная обработка шаблонов и позиционера методом холодной стерилизации (рис. 11).

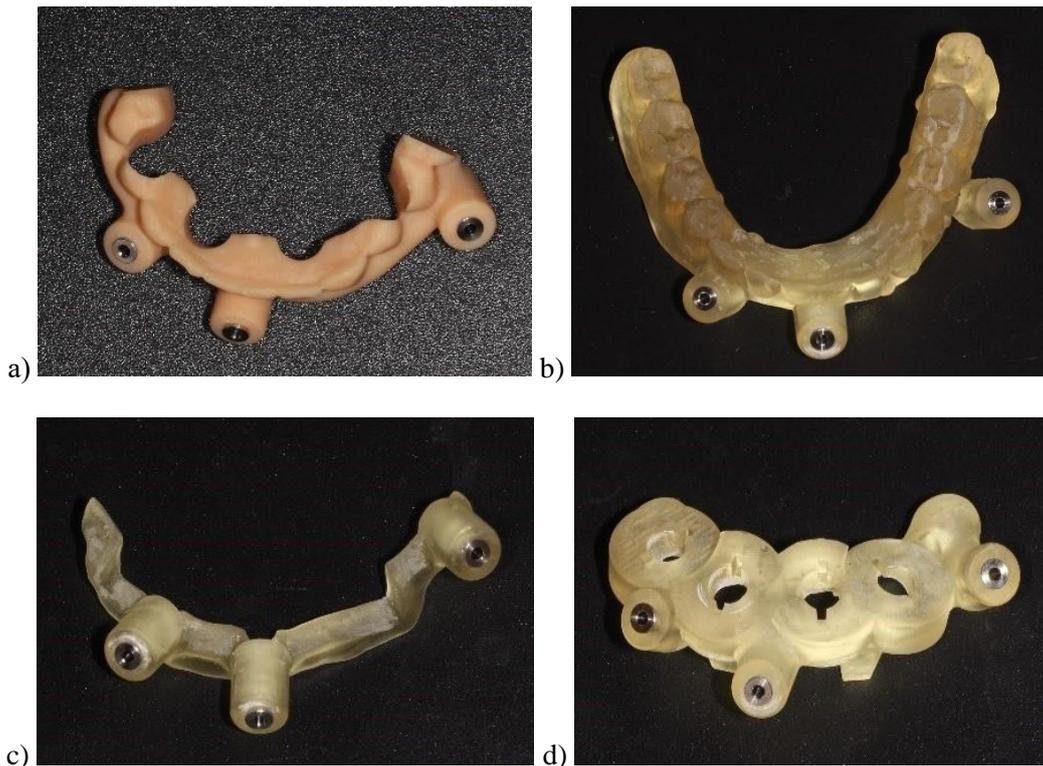


Рис. 11. Напечатанные позиционер (а) и шаблоны: позиционирующий (б), костный (с), навигационный (д)

Fig. 11. Printed positioner (a) and templates: positioning (b), bone (c), navigation (d)

На этапе операции вначале устанавливается первый позиционирующий шаблон, после мобилизации мягких тканей – второй, предназначенный для редукции гребня. Проводится редуцирование объема альвеолярного гребня по высоте и наложение на костного навигационного шаблона для остеотомии (рис. 12). В процессе

позиционирования каждого шаблонов обязательно осуществляется контроль фиксации пинов для точности посадки.

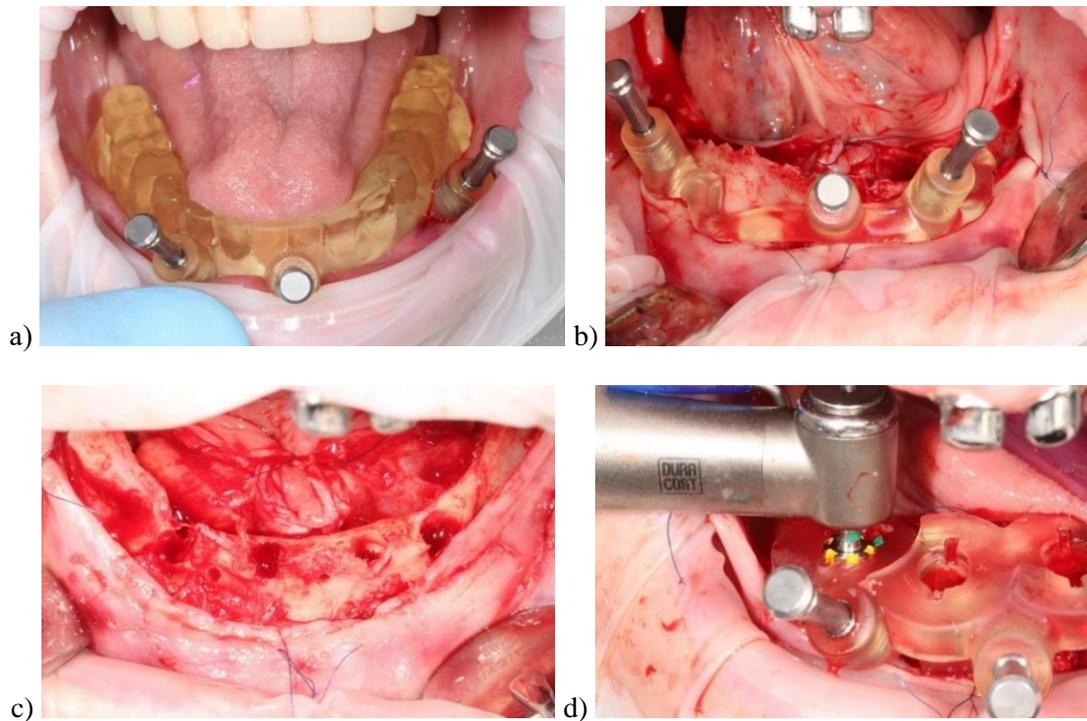


Рис. 12. Последовательность действий на операции: пошаговое наложение шаблонов (a – для позиционирования; b – для редукции гребня; c – редукция альвеолярного гребня; d – шаблон для остеотомии)

Fig. 12. Sequence of actions for the operation: step-by-step application of templates (a – for positioning; b – for ridge reduction; c – reduction of the alveolar ridge; d – template for osteotomy)

Затем препарируется кость нижней челюсти через навигационные отверстия со втулками, устанавливаются имплантаты компании OSSTEM (Ю.Корея), фиксация бикортикальная. Положение имплантатов и посадка оснований контролируется рентгенографически (рис. 13).

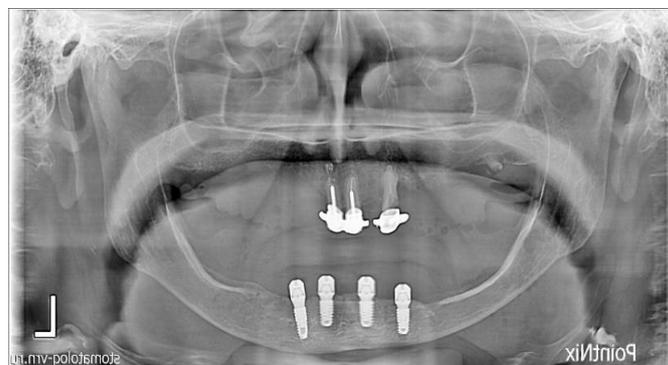


Рис. 13. Рентгенограмма в день операции

Fig. 13. X-ray on the day of surgery

Продолжительность хирургического этапа – 2 часа.

После установки имплантатов произведено измерение первичной стабильности имплантатов (она составила 33–35 Н·см) и коэффициента стабильности ISQ по частично-резонансному методу аппаратом Penguin (значения в интервале 78–82).

В мобильное приложение «Dr.Student» [Студеникин и др., 2023] по определению сроков нагрузки ортопедической конструкцией на имплантаты вводятся данные переменных параметров минимального значения у одного из установленных имплантатов (динамометрическое усилие по ключу – 33 Н·см и ISQ – 78), определяемых на хирургическом этапе, и данные по классу резорбции, типам кости, фиксации и вкручивания. Срок искусственным интеллектом определен как немедленный – одни сутки (рис. 14).

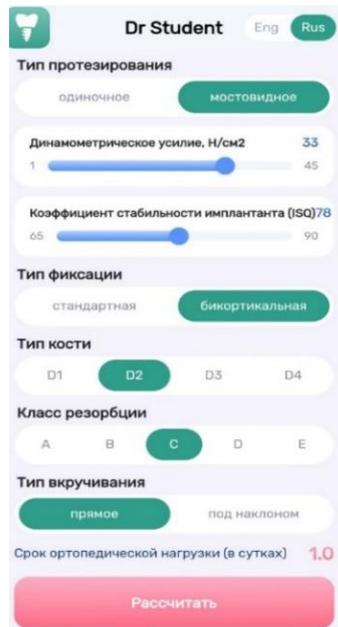


Рис. 14. Определение срока нагрузки на зубные имплантаты с помощью приложения «Dr.Student»

Fig. 14. Determining the load period on dental implants using the “Dr.Student” application

В имплантаты установлены съемные основания с переключением платформ по типу multiunit, фиксированы с силой динамометрического усилия 20 Н·см, наложены швы (рис. 15).

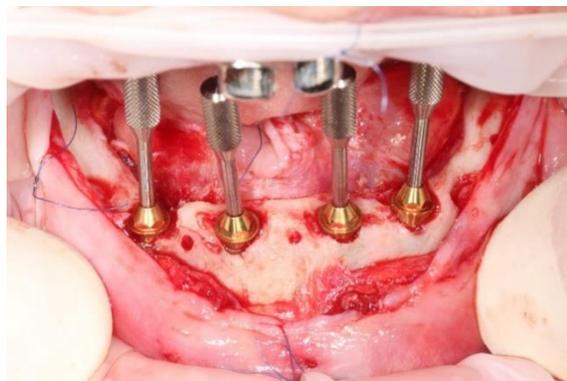


Рис. 15. Постановка multiunit в имплантаты

Fig. 15. Placement of multiunit into implants

После установки имплантатов накладывается позиционер сканмаркеров, который фиксируется в положении остеотомических отверстий в гребне. Осуществляется контроль

положения смыкания позиционера с антагонистами верхней челюсти для переноса высоты будущего протеза (рис. 16).

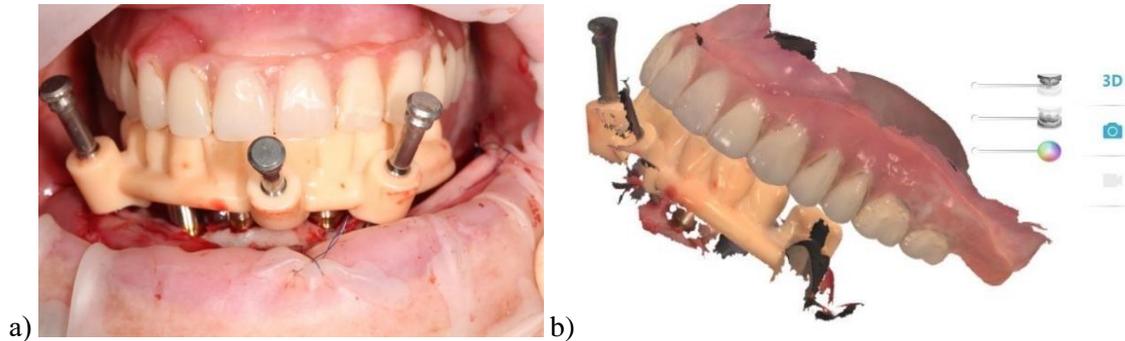


Рис. 16. Установка позиционера для контроля окклюзии в полости рта (a) и его оптический образ после сканирования (b)

Fig. 16. Installation of a positioner to control occlusion in the oral cavity (a) and its optical image after scanning (b)

Устанавливаются сканмаркеры и с помощью внутриротового сканера 3SHAPE Trios 3 снимается оптический оттиск (рис. 17).

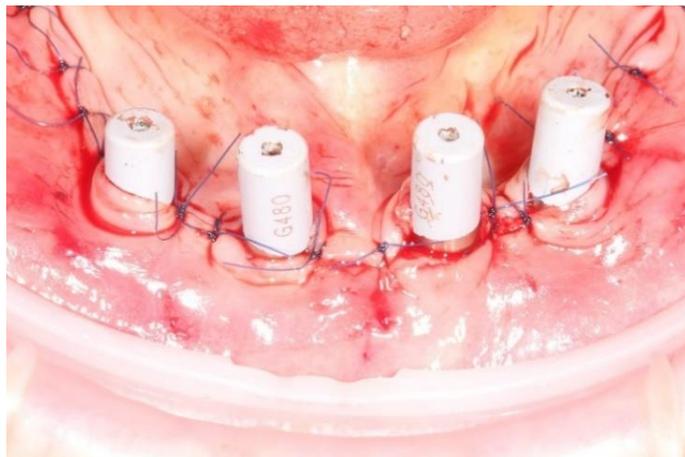


Рис. 17. Позиция сканмаркеров на этапе сканирования

Fig. 17. Position of scanmarkers at the scanning stage

На multiunit одеваются защитные колпачки, сканируются мягкие ткани (рис. 18).



Рис. 18. Оптический образ мягких тканей после сканирования

Fig. 18. Optical image of soft tissues after scanning

Информация о положении имплантатов, образ мягких тканей, а также положение челюстей передаются в зуботехническую лабораторию.

После получения STL-файлов оператор производит моделирование нового образа коронок относительно установленных имплантатов в виде мостовидной шинирующей конструкции. В программе EXOCAD фиксируется высота и положение имплантатов (рис. 19).

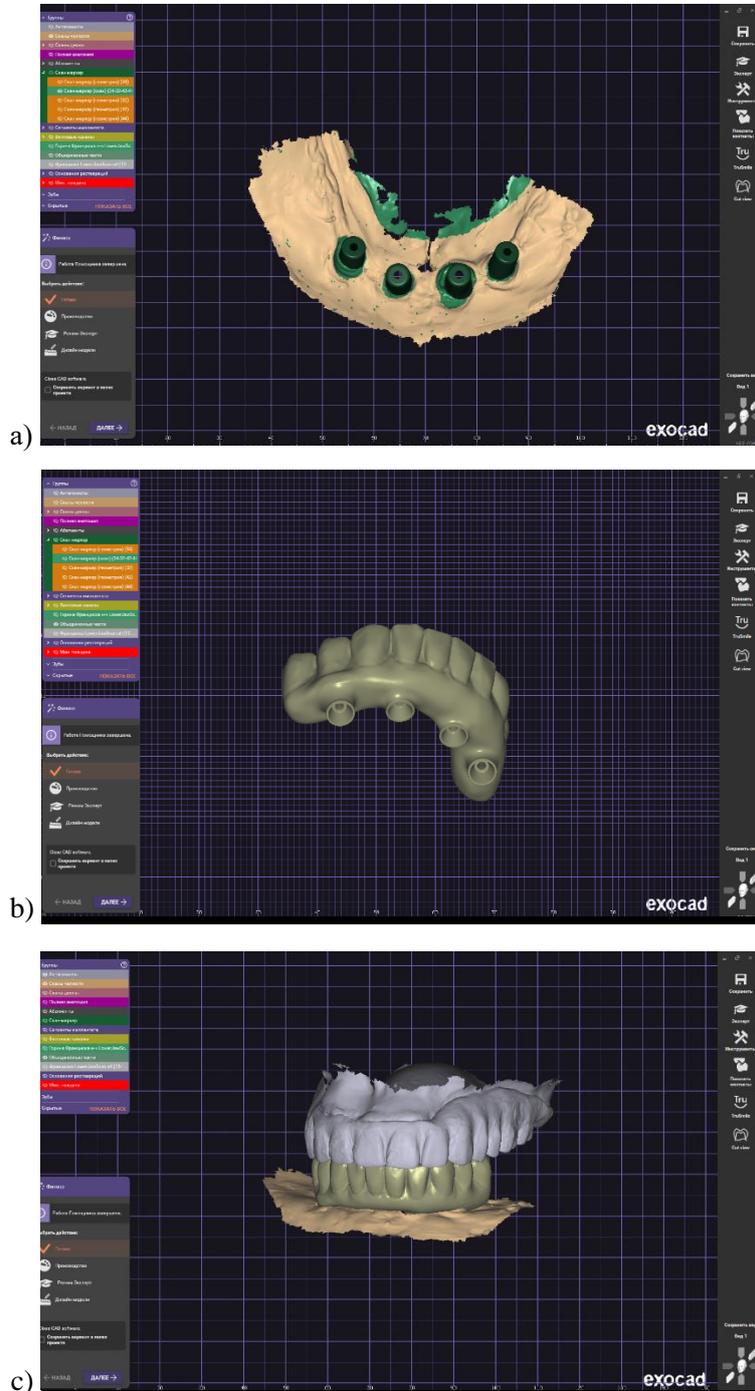


Рис. 19. Моделирование образа временной конструкции в программе EXOCAD:  
а – положение сканмаркеров; б – моделирование временной конструкции; с – виртуальный образ положения ортопедической конструкции относительно антагонистов  
Fig. 19. Modeling the image of a temporary structure in the EXOCAD program: a – position of scanmarkers; b – modeling of a temporary structure; c – virtual image of the position of the orthopedic structure relative to the antagonists

Образ конструкции импортируется в программу CAD/CAM центра и изготавливается в течение 40 минут (рис. 20).



Рис. 20. Временная ортопедическая конструкция из PMMA, изготовленная во фрезерном центре  
Fig. 20. Temporary PMMA prosthesis fabricated in a milling center

Готовая ортопедическая конструкция проходит обработку и фиксируется на multiunit с силой 20 Н·см (рис. 21).

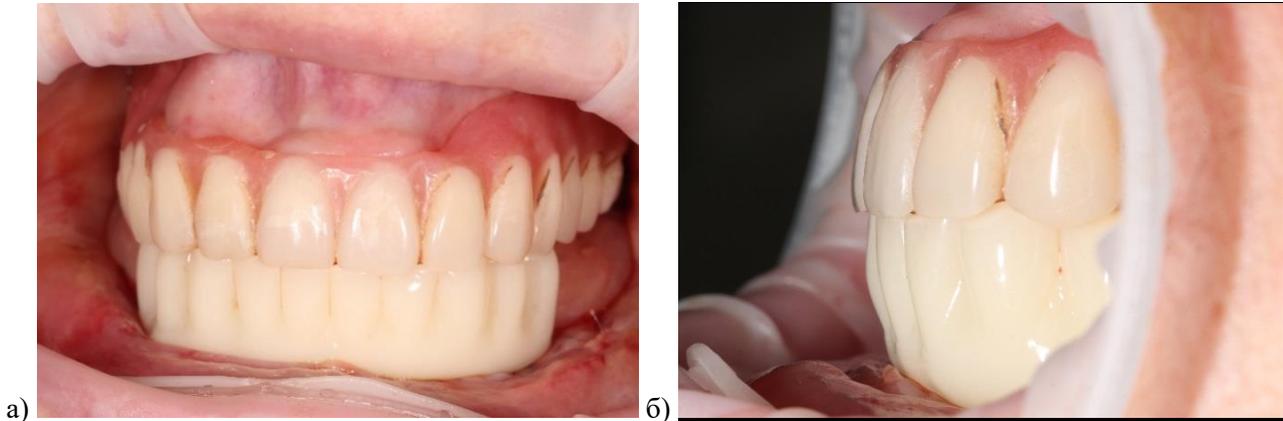


Рис. 21. Фиксация временного протеза в полости рта: а – фронтальная позиция, б – боковая проекция  
Fig. 21. Fixation of a temporary prosthesis in the oral cavity: a – frontal position, b – lateral projection

По заданным параметрам для фрезерования посадочных мест протеза был выпилен точный размер платформы съемного основания с переключением платформы (multiunit) и фиксированы специальными конусными винтами (Dentego).

Общая продолжительность всех этапов лечения, включая фиксацию протеза, составила 7 часов.

По истечении 3 и 6 месяцев проведен рентгенографический контроль остеоинтеграции имплантатов (рис. 22).

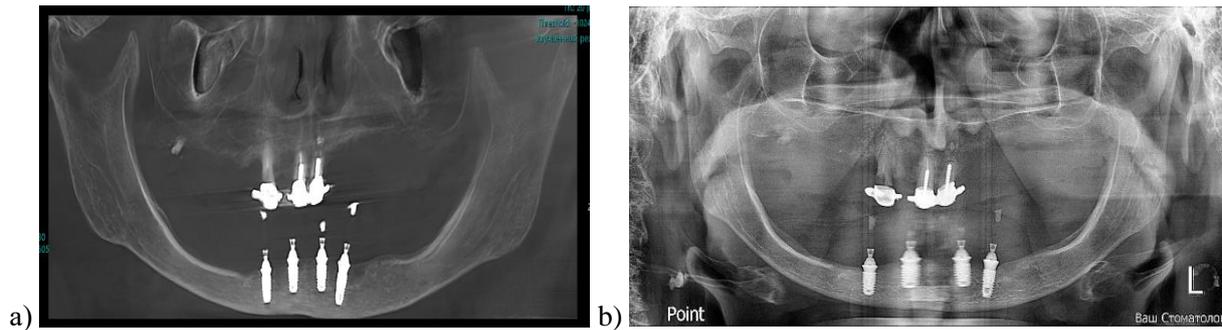


Рис. 22. Рентгенографический контроль спустя: а – 3 месяца;  
b – 6 месяцев после установки имплантатов  
Fig. 22. X-ray control after: a – 3 months; b – 6 months after installation of implants

Снимки отчетливо свидетельствуют, что нет резорбции кости вокруг имплантатов.

### Выводы

Использование комплексного подхода цифровых технологий (фотопротокол, КЛКТ, сканирование полости рта, определение образа позиции имплантатов, моделирование виртуального образа, 3D-печать операционных шаблонов, оптический образ позиционера и мягких тканей, печать временной конструкции) и искусственного интеллекта (прогнозирование срока нагрузки ортопедической конструкцией на имплантаты на основании разработанного программного комплекса «Dr.Student») позволили в течение кратчайшего времени моделировать, изготовить и установить несъемный протез на четырех имплантатах при полной адентии нижней челюсти. Получены положительные результаты остеоинтеграции имплантатов через 3 и 6 месяцев после проведения операции. Такой подход позволит значительно сократить время реабилитации пациентов.

### Список литературы

- Студеникин Р.В., Мамедов А.А. 2023. Программный комплекс «Dr. Student» – онлайн помощник по определению сроков нагрузки ортопедической конструкцией на дентальные имплантаты. Вестник новых медицинских технологий. 17(1): 24–29. doi:10.24412/2075-4094-2023-1-1-4.
- Ahmad Abadi M.N., Goharifar A., Mahabadi M. 2023. The Effect of Fabrication Methods (Conventional, Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacturing Milling, Three-Dimensional Printing) and Material Type on the Fracture Strength of Provisional Restorations. Dental Research Journal. 20(1): 86.
- Anvarjonovich A.M. 2023. History and Treatment Plan for Patients with Complete Edentia. Basics of Prevention. Ethiopian International Journal of Multidisciplinary Research. 10(11): 276–280.
- Bernauer S.A., Zitzmann N.U., Joda T. 2023. The Complete Digital Workflow in Fixed Prosthodontics Updated: A Systematic Review. Healthcare. 11(5): 679. <https://doi.org/10.3390/healthcare11050679>
- Chrcanovic B.R., Kisch J., Larsson C. 2020. Retrospective Evaluation of Implant-Supported Full-Arch Fixed Dental Prosthesis after a Mean Follow-Up of 10 Years. Clinical Oral Implants Research. 31(7): 634–645. <https://doi.org/10.1111/clr.13600>
- Cybulska A., Szerszeń M. 2023. Application of Digital Technologies to Prosthetic Rehabilitation of Patients after Surgical Treatment of Head and Neck Neoplasms. Prosthodontics. 73(1): 57–64. DOI: 10.5114/ps/162661
- Greco G.B., Popi D., Di Stefano D.A. 2022. Accuracy of 3-Dimensional Printing of Dental Casts: A Proposal for Quality Standardization. The Journal of Prosthetic Dentistry. 127(6): 899–910. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.09.045>
- Guncu M.B., Aktas G., Turkyilmaz I., Gavras J.N. 2023. Performance of High-Translucent Zirconia CAD/CAM Fixed Dental Prosthesis Using a Digital Workflow: A Clinical Study up to 6 Years. Journal of Dental Sciences. 18(1): 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2022.07.023>



- Hensel F., Koenig A., Doerfler H.M., Fuchs F., Rosentritt M., Hahnel S. 2021. CAD/CAM Resin-Based Composites for Use in Long-Term Temporary Fixed Dental Prostheses. *Polymers*. 13(20): 3469. <https://doi.org/10.3390/polym13203469>
- Jung S.W., Fan Y.Q., Lee C. 2022. Digital Workflow for Edentulous Patients with Implant-Supported Fixed Prostheses: A Fully Digital Technique. *Dentistry Journal*. 10(9): 174. <https://doi.org/10.3390/dj10090174>
- Kernitsky J., DiBattista M. 2023. Digital Integration of Implant Surgery Workflow. *Practical Periodontal Diagnosis and Treatment Planning*. 143–164. <https://doi.org/10.1002/9781119830344.ch12>
- Moura G.F., Siqueira R., Meirelles L., Maska B., Wang H.L., Mendonça G. 2021. Denture Scanning Technique for Computer-Guided Implant-Supported Restoration Treatment of Edentulous Patients. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 125(5): 726–731. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.03.034>
- Papaspyridakos P., AlFulajj F., Bokhary A., Sallustio A., Chochlidakis K. 2023. Complete Digital Workflow for Prosthesis Prototype Fabrication with Double Digital Scanning: Accuracy of Fit Assessment. *Journal of Prosthodontics*. 32(1): 49–53. doi: 10.1111/jopr.13492
- Park Y., Kim J.H., Park J.K., Son S.A. 2023. Scanning Accuracy of an Intraoral Scanner According to Different Inlay Preparation Designs. *BMC Oral Health*. 23(1): 515. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03233-2>
- Rekow E.D. 2020. Digital Dentistry: The New State of the Art – Is it Disruptive or Destructive? *Dental Materials*. 36(1): 9–24. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.08.103>
- Revilla-León M., Lanis A., Yilmaz B., Kois J. C., Gallucci G.O. 2023. Intraoral Digital Implant Scans: Parameters to Improve Accuracy. *Journal of Prosthodontics*. 32(S2): 150–164. <https://doi.org/10.1111/jopr.13749>
- Sailer I., Barbato L., Mojon P., Pagliaro U., Serni L., Karasan D., Cairo F. 2023. Single and Partial Tooth Replacement with Fixed Dental Prostheses Supported by Dental Implants: A Systematic Review of Outcomes and Outcome Measures Used in Clinical Trials in the Last 10 Years. *Clinical Oral Implants Research*. 34: 22–37. <https://doi.org/10.1111/clr.13926>
- Shenoy A., Rajaraman V., Maiti S. 2022. Comparative Analysis of Various Temporary Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacturing Polymethyl Methacrylate Crown Materials Based on Color Stability, Flexural Strength, and Surface Roughness: An in vitro Study. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 13(1): S130 – S135. doi: 10.4103/japtr.japtr\_119\_22
- Troncoso-Pazos J., Matamala P., Jusari M.F., Risco K., Aguilera F.R., Aravena P.C. 2023. Position of Digitally Guided Implants in Completely Edentulous Maxillae by Using a Modified Double-Scan and Overlap of Three Digital Surface Protocol. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2023.03.028>
- Yan Y., Yue X., Lin X., Geng W. 2023. A Completely Digital Workflow Aided by Cone Beam Computed Tomography Scanning to Maintain Jaw Relationships for Implant-Supported Fixed Complete Dentures: A Clinical Study. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 129(1): 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2022.08.030>

## References

- Studenikin R.V, Mamedov A.A. 2023. The Software Package "Dr. Student" – Online Assistant for Determining the Timing of Loading of an Orthopedic Structure on Dental Implants. *Journal of New Medical Technologies, E-Edition*. 17(1): 24–29 (in Russian). doi:10.24412/2075-4094-2023-1-1-4
- Ahmad Abadi M.N., Goharifar A., Mahabadi M. 2023. The Effect of Fabrication Methods (Conventional, Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacturing Milling, Three-Dimensional Printing) and Material Type on the Fracture Strength of Provisional Restorations. *Dental Research Journal*. 20(1): 86.
- Anvarjonovich A.M. 2023. History and Treatment Plan for Patients with Complete Edentia. *Basics of Prevention. Ethiopian International Journal of Multidisciplinary Research*. 10(11): 276–280.
- Bernauer S.A., Zitzmann N.U., Joda T. 2023. The Complete Digital Workflow in Fixed Prosthodontics Updated: A Systematic Review. *Healthcare*. 11(5): 679. <https://doi.org/10.3390/healthcare11050679>
- Chrcanovic B.R., Kisch J., Larsson C. 2020. Retrospective Evaluation of Implant-Supported Full-Arch Fixed Dental Prostheses after a Mean Follow-Up of 10 Years. *Clinical Oral Implants Research*. 31(7): 634–645. <https://doi.org/10.1111/clr.13600>



- Cybulska A., Szerszeń M. 2023. Application of Digital Technologies to Prosthetic Rehabilitation of Patients after Surgical Treatment of Head and Neck Neoplasms. *Prosthodontics*. 73(1): 57–64. DOI: 10.5114/ps/162661
- Greco G.B., Popi D., Di Stefano D.A. 2022. Accuracy of 3-Dimensional Printing of Dental Casts: A Proposal for Quality Standardization. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 127(6): 899–910. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.09.045>
- Guncu M.B., Aktas G., Turkyilmaz I., Gavras J.N. 2023. Performance of High-Translucent Zirconia CAD/CAM Fixed Dental Prostheses Using a Digital Workflow: A Clinical Study up to 6 Years. *Journal of Dental Sciences*. 18(1): 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2022.07.023>
- Hensel F., Koenig A., Doerfler H.M., Fuchs F., Rosentritt M., Hahnel S. 2021. CAD/CAM Resin-Based Composites for Use in Long-Term Temporary Fixed Dental Prostheses. *Polymers*. 13(20): 3469. <https://doi.org/10.3390/polym13203469>
- Jung S.W., Fan Y.Q., Lee C. 2022. Digital Workflow for Edentulous Patients with Implant-Supported Fixed Prostheses: A Fully Digital Technique. *Dentistry Journal*. 10(9): 174. <https://doi.org/10.3390/dj10090174>
- Kernitsky J., DiBattista M. 2023. Digital Integration of Implant Surgery Workflow. *Practical Periodontal Diagnosis and Treatment Planning*. 143–164. <https://doi.org/10.1002/9781119830344.ch12>
- Moura G.F., Siqueira R., Meirelles L., Maska B., Wang H.L., Mendonça G. 2021. Denture Scanning Technique for Computer-Guided Implant-Supported Restoration Treatment of Edentulous Patients. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 125(5): 726–731. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.03.034>
- Papaspyridakos P., AlFulaij F., Bokhary A., Sallustio A., Chochlidakis K. 2023. Complete Digital Workflow for Prosthesis Prototype Fabrication with Double Digital Scanning: Accuracy of Fit Assessment. *Journal of Prosthodontics*. 32(1): 49–53. doi: 10.1111/jopr.13492
- Park Y., Kim J.H., Park J.K., Son S.A. 2023. Scanning Accuracy of an Intraoral Scanner According to Different Inlay Preparation Designs. *BMC Oral Health*. 23(1): 515. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03233-2>
- Rekow E.D. 2020. Digital Dentistry: The New State of the Art – Is it Disruptive or Destructive? *Dental Materials*. 36(1): 9–24. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.08.103>
- Revilla-León M., Lanis A., Yilmaz B., Kois J. C., Gallucci G.O. 2023. Intraoral Digital Implant Scans: Parameters to Improve Accuracy. *Journal of Prosthodontics*. 32(S2): 150–164. <https://doi.org/10.1111/jopr.13749>
- Sailer I., Barbato L., Mojon P., Pagliaro U., Serni L., Karasan D., Cairo F. 2023. Single and Partial Tooth Replacement with Fixed Dental Prostheses Supported by Dental Implants: A Systematic Review of Outcomes and Outcome Measures Used in Clinical Trials in the Last 10 Years. *Clinical Oral Implants Research*. 34: 22–37. <https://doi.org/10.1111/clr.13926>
- Shenoy A., Rajaraman V., Maiti S. 2022. Comparative Analysis of Various Temporary Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacturing Polymethyl Methacrylate Crown Materials Based on Color Stability, Flexural Strength, and Surface Roughness: An in vitro Study. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 13(1): S130 – S135. doi: 10.4103/japtr.japtr\_119\_22
- Troncoso-Pazos J., Matamala P., Jusari M.F., Risco K., Aguilera F.R., Aravena P.C. 2023. Position of Digitally Guided Implants in Completely Edentulous Maxillae by Using a Modified Double-Scan and Overlap of Three Digital Surface Protocol. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2023.03.028>
- Yan Y., Yue X., Lin X., Geng W. 2023. A Completely Digital Workflow Aided by Cone Beam Computed Tomography Scanning to Maintain Jaw Relationships for Implant-Supported Fixed Complete Dentures: A Clinical Study. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 129(1): 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2022.08.030>

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 25.03.2024

Поступила после рецензирования 24.06.2024

Принята к публикации 15.10.2024

Received March 25, 2024

Revised June 24, 2024

Accepted October 15, 2024



## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Студеникин Роман Викторович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

 [ORCID: 0000-0002-6251-2007](https://orcid.org/0000-0002-6251-2007)

**Воловиков Олег Игоревич**, врач стоматолог-ортопед, «ООО «НСД клиник», г. Москва, Россия

 [ORCID: 0000-0001-5089-0740](https://orcid.org/0000-0001-5089-0740)

**Поволоцкий Артем Владимирович**, врач стоматолог-ортопед, стоматологическая клиника «ООО «Ваш стоматолог», г. Воронеж, Россия

 [ORCID: 0009-0005-0879-3812](https://orcid.org/0009-0005-0879-3812)

**Сущенко Андрей Валерьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

 [ORCID: 0000-0002-3115-4729](https://orcid.org/0000-0002-3115-4729)

**Roman V. Studenikin**, Candidate of Sciences in Medicine, Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

**Oleg I. Volovikov**, Orthopedic Dentist, NSD Clinic LLC, Moscow, Russia

**Artem V. Povolockii**, Orthopedic Dentist, Vash stomatolog Dentistry clinic LLC, Voronezh, Russia

**Andrey V. Sushhenko**, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia



УДК 616-003.974;616-08-035;616.314-089.87  
DOI 10.52575/2687-0940-2024-47-4-502-513  
Клинический случай

## Опыт проведения хирургической санации полости рта у пациента с прогрессирующей формой оссифицирующей фибродисплазии

Рапекта С.И. , Антаков Г.И. , Хохряков В.И. ,  
Султанова С.А. , Лисков Н.Б. 

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,  
Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26  
E-mail: [psmu@psma.ru](mailto:psmu@psma.ru)

**Аннотация.** Представлено ретроспективное описание клинического случая проведения хирургической санации полости рта у пациента с орфанным заболеванием – фибродисплазией оссифицирующей прогрессирующей (ФОП). Особенность заболевания состоит в том, что из-за генетической мутации в организме костная ткань (оссификаты) образуется там, где её не должно быть, а именно внутри мышц, сухожилий, связок, фасций, апоневрозов, в результате чего происходит формирование качественно нормальной кости во внескелетных участках. Дебют заболевания у пациента произошел в 10-летнем возрасте. После неоднократных травм появлялись костные конгломераты в области лопаток, позвоночника, нижних конечностях. Проводились попытки удаления оссификатов, но после оперативных вмешательств они появлялись вновь. Впервые диагноз ФОП был установлен пациенту в возрасте 15 лет в Свердловском научно-исследовательском институте ортопедии и травматологии. Примерно с 35-летнего возраста пациент начал отмечать ограничение открывания рта до полного его закрытия. Обратился с жалобами на боль в области отдельных групп зубов верхней и нижней челюсти в стоматологическую больницу Клинического многопрофильного медицинского центра Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России в 2017 году. Представлена тактика хирургической санации полости рта и особенности проведения общего обезболивания у пациента с ФОП. Данный клинический опыт может быть полезен специалистам хирургического профиля и анестезиологам.

**Ключевые слова:** орфанное заболевание, фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая, хирургическая санация полости рта, назотрахеальная интубация с помощью фибробронхоскопа

**Для цитирования:** Рапекта С.И., Антаков Г.И., Хохряков В.И., Султанова С.А., Лисков Н.Б. 2024. Опыт проведения хирургической санации полости рта у пациента с прогрессирующей формой оссифицирующей фибродисплазии. *Актуальные проблемы медицины*, 47(4): 502–513. DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-502-513

**Финансирование:** работа выполнена без внешних источников финансирования.

---

## Experience in Conducting Oral Cavity Surgery in a Patient with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva

Svetlana I. Rapekta , Gleb I. Antakov , Vladimir I. Khokhryakov ,  
Saida A. Sultanova , Nikita B. Liskov   
E.A. Wagner Perm State Medical University,  
26 Petropavlovskaya St., Perm 614000, Russia  
E-mail: [psmu@psma.ru](mailto:psmu@psma.ru)

**Abstract.** The article presents a retrospective description of a clinical case of the oral cavity surgical rehabilitation in a patient with an extremely rare disease – Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).

© Рапекта С.И., Антаков Г.И., Хохряков В.И., Султанова С.А., Лисков Н.Б., 2024

The significant peculiarity of this disease is that due to a genetic mutation in the body, bone tissue is formed in places it is not meant to be, such as: muscles, tendons, ligaments, fascia, aponeuroses. As a result, fully formed bones appear in non-skeleton areas. The patient's disease started developing at the age of ten. After frequent injuries, bone conglomerates formed in the areas of shoulder blades, spine, and lower extremities. There were several attempts to remove ossifications, but after surgical interventions they reappeared. The patient was diagnosed with FOP for the first time at the age of 15 at Sverdlovsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics. Since he was 35, the patient has been experiencing difficulty in opening his mouth. In 2017 the patient contacted Clinical Multidisciplinary Medical Center of E.A. Wagner Perm State Medical University complaining of pain in certain areas of the upper and lower jaw. The authors describe the tactics of surgical rehabilitation and the features of general anesthesia of a patient with FOP. This clinical experience can be useful for surgeons and anesthesiologists.

**Keywords:** orphan disease, progressive fibrodysplasia ossificans, surgical sanitation of the oral cavity, nasotracheal intubation using a fiberoptic bronchoscope

**For citation:** Rapekta S.I., Antakov G.I., Khokhryakov V.I., Sultanova S.A., Liskov N.B. 2024. Experience in Conducting Oral Cavity Surgery in a Patient with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Challenges in Modern Medicine*, 47(4): 502–513 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-502-513

**Funding:** The work was carried out without external sources of funding.

---

---

## Введение

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) относится к орфанным заболеваниям, особенностью которой является образование оссификатов в различных тканях организма из-за генетической мутации [Севбитов и др., 2019].

Костная ткань образуется там, где ее не должно быть, а именно внутри мышц, сухожилий, связок, фасций, апоневрозов, в результате чего происходит формирование качественно нормальной кости во внескелетных участках [Кораблева и др., 2022; Bastepe, Jürpner, 2018], за исключением диафрагмы, языка, глазодвигательных мышц, миокарда и гладкой мускулатуры [Grunwald et al., 2022].

Постепенно суставы и позвоночник становятся малоподвижными, иногда до полной утраты своей функции с развитием костного анкилоза; мышечная ткань также оссифицируется [Даньшина, 2019; Kaplan et al., 2019]. Любая, даже малозначительная травма, воспалительная реакция, хирургическое вмешательство или инъекции могут спровоцировать обострение болезни и привести к кальцификации и окостенению мягких тканей [Севбитов и др., 2021; Eekhoff et al., 2017; Hsiao et al., 2019].

По данным литературы, распространенность данного заболевания примерно 1 случай – 1,65 млн населения [Козлова, Демикова, 2007]. В России зарегистрировано около 80 пациентов с диагнозом «фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая», а в мире всего около 900 человек.

Впервые российскими врачами в 2014 году проанализированы и описаны пять клинических случаев ФОП у детей с началом заболевания в различные возрастные периоды от 10 месяцев до 16 лет [Коваленко-Клычкова и др., 2014; Saeed et al., 2023]. Спустя год выявлен случай заболевания ФОП у пациента 47 лет, первичные признаки которого проявлялись с раннего детского возраста [Антелава и др., 2015].

Клиническая картина ФОП. Проявиться данное заболевание может как в детском возрасте [Solomon et al., 2018; Shah et al., 2019], так и у взрослого человека. Одним из признаков ФОП у новорожденных может быть деформация больших пальцев ног. Первичные симптомы выявляются до начала подросткового возраста. При этом в местах травм формируются болезненные конгломераты в виде оссификатов в мягких тканях [Meyers et al., 2019], которые нередко принимают за неопластический процесс. Попытки оперативного лечения образовавшихся гетеротопических оссификатов приводят к новым обострениям [Pignolo et al., 2011].



Также обострения ФОП могут быть спровоцированы не только в результате механической травмы, но и острыми воспалительными процессами и любыми инъекционными процедурами. Как правило, ближе к тридцатилетнему возрасту нарушение двигательной функции прогрессирует, что приводит к анкилозированию суставов и дальнейшей инвалидизации пациентов [Pignolo et al., 2011]. Наиболее выраженные проявления заболевания (образование крупных оссификатов) характерны для суставов позвоночника, чаще всего первым страдает шейный отдел. В связи с анкилозированием нижней челюсти может возникать выраженная потеря массы тела. В результате необратимых изменений структур среднего и внутреннего уха может снижаться слух [Shaikh et al., 2023].

При обследовании стоматологического статуса у пациентов с ФОП выявлены различные патологические состояния. Поражения твердых тканей зубов встречались у 85 % пациентов, отмечено наличие заболеваний слизистой оболочки полости рта, нарушение положения зубов. У трети части пациентов гигиена полости рта была неудовлетворительной [Даньшина, 2021].

Оперативные вмешательства пациентам с ФОП возможны только по жизненным показаниям. Тем не менее в ряде случаев с учетом высоких рисков развития осложнений необходимо выполнение хирургического лечения в плановом порядке, в том числе в челюстно-лицевой области. В качестве консервативного лечения показано назначение глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, преимущественно лечение направлено на предотвращение обострений и улучшение качества жизни [Aziz, Panhwar, 2019].

Ниже представлено ретроспективное описание клинического случая хирургической санации полости рта под эндотрахеальным наркозом у пациента с орфанным заболеванием (ФОП).

### **Клинический случай, ретроспективное описание**

В 2017 году в отделение челюстно-лицевой хирургии клинической стоматологической больницы Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (ПГМУ) обратился пациент О. 44 года с жалобами на периодически возникающую боль в области зубов верхней и нижней челюсти, невозможность открывания рта, приема и разжевывания пищи.

Из анамнеза: пациент – инвалид I группы по заболеванию Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП). Данным заболеванием страдает с детства. С 10-летнего возраста после травм появились костные конгломераты в области лопаток, позвоночника, плечевых и бедренных костей, коленных суставов. Неоднократно проводились попытки удаления данных оссификатов в медицинских учреждениях г. Березники Пермского края, а также в г. Москва. После оперативных вмешательств через 2–3 месяца оссификаты появлялись вновь. Впервые диагноз ФОП был поставлен пациенту в возрасте 15 лет в Свердловском НИИ ортопедии и травматологии. Терапевтическая санация полости рта пациенту проводилась более 10 лет назад. С 35-летнего возраста начал отмечать ограничение открывания рта, до полного его закрытия. В течение последних 5 лет отмечает постепенное разрушение коронок 1.6, 1.1, 3.7, 3.6, 4.5 зубов. За медицинской помощью не обращался по причине невозможности открывания рта. Последние 3 месяца начал отмечать периодические боли в указанных зубах, что явилось причиной обращения в клиническую стоматологическую больницу ПГМУ.

Общее состояние у пациента при осмотре было удовлетворительное. Сознание ясное, когнитивные функции сохранены. Клинически значимых нарушений со стороны систем организма, за исключением костно-мышечной, выявлено не было. Передвижения пациента ограничены ввиду значительной деформации спины и нижних конечностей и осуществляются с использованием кресла-каталки. Позвоночный столб и лопаточные области деформированы за счет разрастания конгломерата оссификатов неправильной формы (рис. 1).



Рис. 1. Деформация спины и нижних конечностей, вид сзади  
Fig. 1. Deformation of the back and lower extremities, rear view

Движения шейного отдела позвоночника отсутствуют. Отмечается одностороннее анкилозирование тазобедренного, коленного и голеностопного суставов левой конечности. Пальцы рук и ног деформированы (рис. 2).



Рис. 2. Деформация нижних конечностей, вид спереди и сбоку  
Fig. 2. Deformation of the lower extremities, front and side views

Местный статус: Конфигурация лица не нарушена. Кожные покровы в цвете не изменены. При пальпации ткани эластической консистенции, безболезненные. Региональные лимфатические узлы не увеличены. Чувствительность мягких тканей лица не нарушена. Открывание рта невозможно (рис. 3).



Рис. 3. Степень открывания рта  
Fig. 3. Degree of mouth opening

В области преддверия полости рта слизистая оболочка физиологической окраски, влажная, блестящая. Зубы 1.6, 1.1, 4.5 разрушены полностью, коронковая часть зубов отсутствует, корни пигментированы, перкуссия их слабо болезненная, слизистая оболочка вокруг корней зубов розовая, отёчная. На дистальной поверхности 3.6 зуба и медиальной поверхности 3.7 зуба имеются глубокие кариозные полости, коронковые части этих зубов серого цвета, перкуссия слабоболезненная, слизистая оболочка не изменена. Прикус ортогнатический.

На ОПТГ и КЛКТ челюстей от 07.06.2017: имеются признаки двустороннего полного костного анкилоза нижней челюсти. Определяется полное сращение венечных отростков справа и слева с основанием костей черепа. Определяются кариозные дефекты 1.6, 1.1, 4.5, 3.6, 3.7 зубов, периодонтальная щель их расширена. Корневые каналы 1.1, 3.6 и 4.5 зубов запломбированы рентгеноконтрастными материалом (рис. 4, 5).

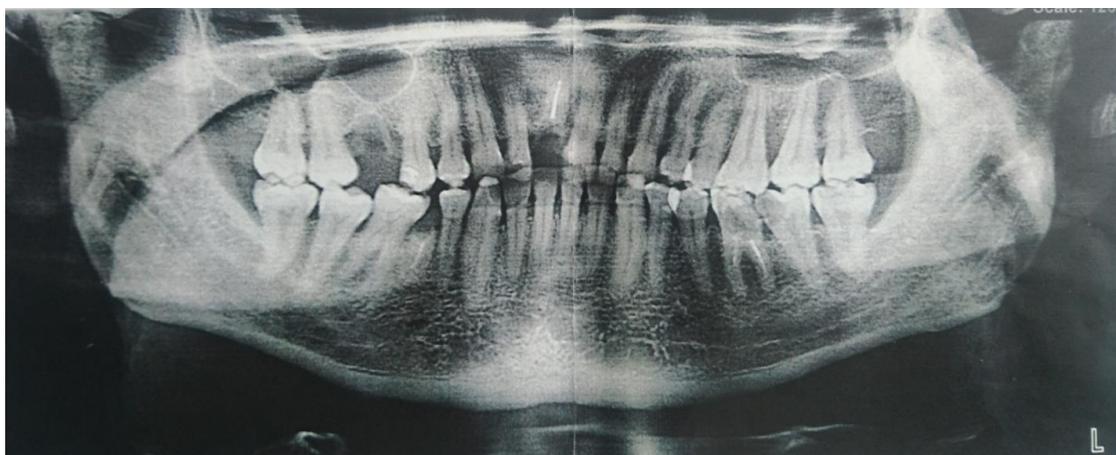


Рис. 4. Ортопантомограмма пациента О., 44 года, до лечения  
Fig. 4. Orthopantomogram of patient O., 44 years old, before treatment

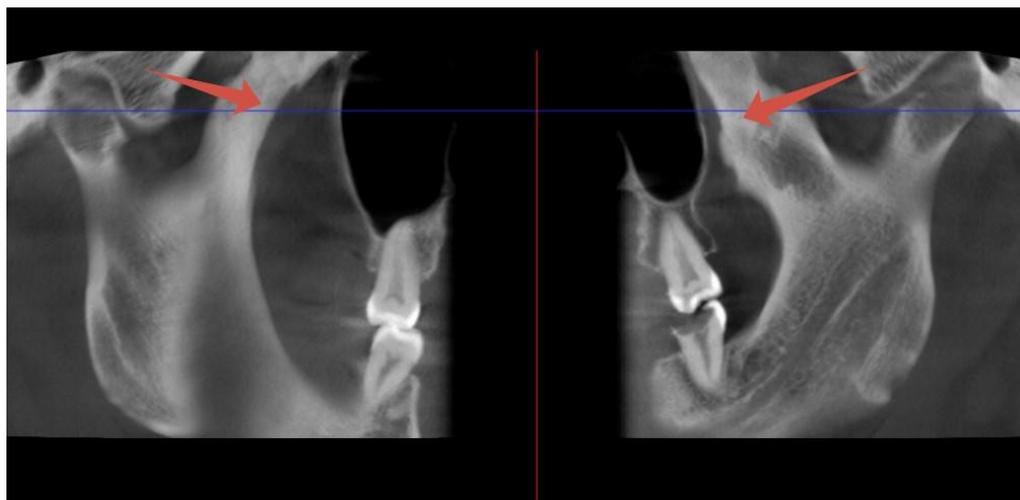


Рис. 5. КЛКТ-исследование ВНЧС пациента О., 44 года

Fig. 5. Computer examination of the patient's temporomandibular joint (Patient: O., 44 years old)

Были проведены дополнительные лабораторные и инструментальные обследования: анализы крови и мочи, электрокардиография – без клинических значимых отклонений. На основании клинико-anamнестических данных и результатов рентгенологического исследования установлен диагноз: двусторонний костный анкилоз на фоне прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии. Хронический периодонтит 1.6, 1.1, 3.6, 3.7, 4.5 зубов.

Ввиду наличия хронических одонтогенных очагов инфекции, сопровождающихся болевым синдромом, а также высокого риска развития гнойно-воспалительных осложнений коллегиально принято решение о госпитализации пациента в отделение челюстно-лицевой хирургии для проведения хирургической санации полости рта под эндотрахеальным наркозом (далее – ЭТН) с эндоскопической назотрахеальной интубацией.

В положении лёжа с учетом патологических изменений костно-мышечной системы пациента проведена внутривенная премедикация преднизолоном (90 мг), атропином (0,5 мг) и фентанилом (0,1 мг). Ротоглотка орошена 10 % спреем лидокаина с целью аппликационной анестезии. Далее с помощью эндоскопа через правый нижний носовой ход визуализирована голосовая щель, связки подвижны, смыкаются. Эндоскоп проведен в трахею на 4 см над бифуркацией, по эндоскопу проведена эндотрахеальная трубка диаметром 7.0 (рис. 6).



Рис. 6. Момент проведения ФБС и назотрахеальной интубации. Положение пациента  
Fig. 6. The moment of FBS and nasotracheal intubation. Patient position

Под ЭТН рассечена слизистая оболочка с вестибулярной поверхности альвеолярного отростка нижней челюсти слева по маргинальному краю в области 3.6, 3.7 зубов с выкраиванием Г-образного лоскута. С помощью пьезотома в области 3.6 и 3.7 зубов удалена наружная кортикальная пластинка до  $\frac{1}{2}$  высоты корней. С помощью элеватора 3.6 зуб смещен в вестибулярную сторону и удален. Зуб 3.7 удален аналогичным образом. Проведена антисептическая обработка лунок 0,05 % раствором хлоргексидина. В лунки уложена гемостатическая губка, лоскут возвращен на место и фиксирован швами саффил 4.0. Проведена отсепаровка слизистой оболочки с вестибулярной поверхности корня 4.5 зуба. Пьезотомом корень 4.5 зуба освобожден от наружной кортикальной пластинки, смещен элеватором вестибулярно и удален. Аналогично проведено удаление корней 1.6 и 1.1 зубов (рис. 7). Промывание лунок 0,05 % раствором хлоргексидина, в лунки уложена гемостатическая губка, проведено ушивание лунок саффиллом 4.0. Интраоперационно внутривенно введен цефтриаксон 2,0 и метронидазол 0,5.

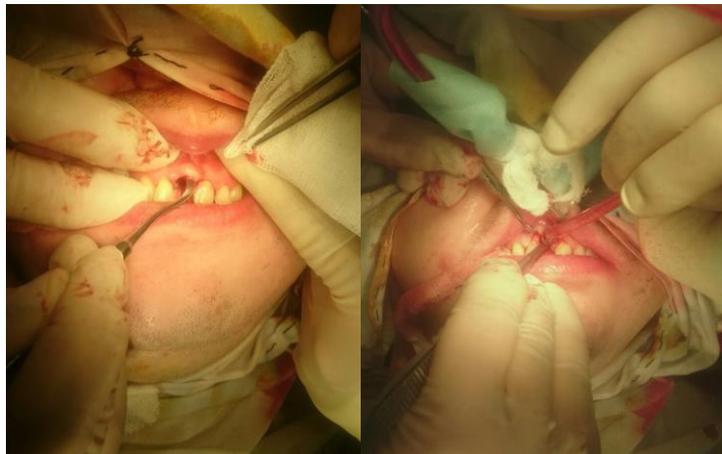


Рис. 7. Этапы удаления зуба 1.1  
Fig. 7. Stages of tooth extraction 1.1

Длительность оперативного вмешательства составила 1 час 05 минут, длительность наркоза – 2 часа 55 минут. Пациент экстубирован без особенностей, на операционном столе, переведен в палату интенсивной терапии. На контрольной ОПТГ от 13.06.2017 лунки удаленных зубов 1.6, 1.1, 4.5, 3.6, 3.7 без инородных тел (рис. 8).

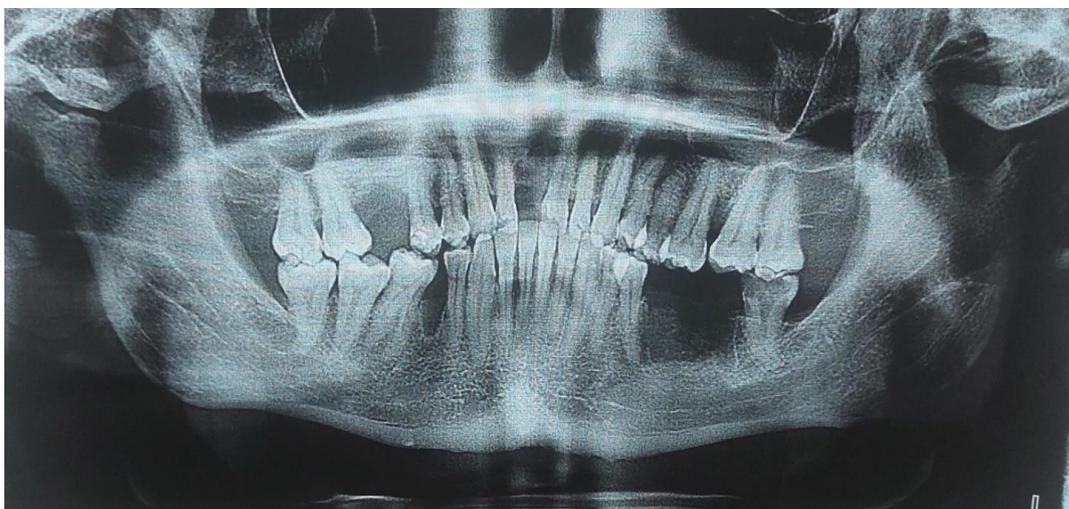


Рис. 8. Контрольная ОПТГ после хирургической санации полости рта  
Fig. 8. Control OPTG after surgical sanitation of the oral cavity

В послеоперационном периоде продолжена антибактериальная терапия (цефтриаксон по 1,0 2 раза в день внутривенно в течение 5 дней, метронидазол по 0,5 внутривенно 3 раза в день 5 дней), кетопрофен 100 мг внутривенно 2 раза в день 3 дня, преднизолон внутривенно 60 мг однократно, 30 мг однократно.

Послеоперационный период протекал без особенностей, ежедневно проводилась антисептическая обработка полости рта 0,05 % раствором хлоргексидина, аппликации с кератопластическими препаратами.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки после проведенной хирургической санации полости рта. На момент выписки лунки удаленных зубов в стадии гранулирования и краевой эпителизации.

### Обсуждение

Пациент 44 года, с установленным диагнозом фибродисплазии прогрессирующей оссифицирующей, с дебютом заболевания в 10-летнем возрасте и дальнейшим его прогрессирующим течением, а именно с появлением костных конгломератов в области лопаток, позвоночника, плечевых и бедренных костей, коленных суставов, которые неоднократно подвергались попыткам удаления, но после оперативных вмешательств через 2–3 месяца появлялись вновь. В литературе описаны результаты изучения КТ-исследований пациентов с ФОР, которым проводились инвазивные стоматологические вмешательства. Обнаружено, что в области соединительнотканых образований возможно появление гетеротопических оссификатов, вызывающих тяжёлые функциональные нарушения в челюстно-лицевой области, 85 % пациентов с данной патологией страдают кариозными поражениями зубов в связи с неудовлетворительной гигиеной полости рта [Даньшина, 2021]. Наш пациент с 35-летнего возраста начал отмечать ограничение открывания рта вплоть до полного его закрытия. В течение последних 5 лет отмечал постепенное разрушение коронок 1.6, 1.1, 3.7, 3.6, 4.5 зубов. На ОПТГ и КТ исследовании определялись признаки двухстороннего полного костного анкилоза нижней челюсти, полное сращение венечных отростков справа и слева с основанием костей черепа, а также кариозные дефекты 1.6, 1.1, 4.5, 3.6, 3.7 зубов с расширением периодонтальной щели. За медицинской помощью пациент не обращался до появления периодических болей в данных зубах длительный период времени, что послужило причиной проведения хирургической санации полости рта.

При оказании медицинской помощи данному пациенту были соблюдены необходимые правила. Не осуществлялись внутримышечные инъекции. В качестве консервативного лечения были использованы стероидные противовоспалительные препараты и НПВС, лечение направлено на предотвращение обострения ФОР, как описано ранее [Aziz, Panhwar, 2019]. Хирургическое вмешательство проведено под эндотрахеальным наркозом атравматично с использованием пьезотома, после удаления зубов лунки ушиты. Наложение марлевого тампона с целью остановки кровотечения и сдавливание краев лунки удаленных зубов, чтобы не спровоцировать обострение ФОР, не проводилось. При проведении ЭТН применена назотрахеальная интубация по фибробронхоскопу. Сведения о проведении подобных операций данной категории пациентов в источниках литературы отсутствуют.

### Заключение

Уникальность данного случая заключается в том, что хирургическая санация полости рта под эндотрахеальным наркозом с назотрахеальной интубацией пациенту с ФОР проведена при полном отсутствии функции открывания рта. Методика проведения хирургического вмешательства и особенности проведения анестезиологического пособия опубликованы впервые. Клинический случай считаем интересным с практической точки зрения для специалистов хирургического профиля разных специальностей и врачей-анестезиологов.



### Список литературы

- Антелава О.А., Никишина И.П., Гусева И.А., Мякоткин В.А., Хелковская-Сергеева А.Н., Насонов Е.Л., Раденска-Лоповок С.Г. 2015. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия. РМЖ. 23(7): 415–420.
- Даньшина С.Д. 2019. Влияние фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей на суставы. Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста. Рязань: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 180–181.
- Даньшина С.Д. 2021. Характеристика исследования состояния органов и тканей полости рта пациентов с заболеванием фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая: Автореф. дис. к-та мед. наук С.Д. Даньшина. Москва. 24 с.
- Коваленко-Клычкова Н.А., Клычкова И.Ю., Кенис В.М., Мельченко Е.В. 2014. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей (обзор литературы и анализ 5 клинических случаев) Травматология и ортопедия России. 20(1): 102–109. doi: 10.21823/2311-2905-51
- Козлова С.И., Демикова Н.С. 2007. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. КМК - 448 с.
- Кораблева Н.Н., Берестнев Е.В., Киселев С.М., Чипсанова Н.Ф. 2022. Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая: литературный обзор и описание клинического случая. Вопросы современной педиатрии. 21(6S): 558–569. doi: 10.15690/vsp.v21i6S.2482
- Севбитов А.В., Даньшина С.Д., Борисов В.В., Платонова В.В., Кузнецов И.И. 2021. Диагностика оссификатов с применением методов компьютерной томограммы у пациентов с диагнозом «фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая». Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 1: 154–158. doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-154-158
- Севбитов А.В., Даньшина С.Д., Кузнецова М.Ю., Платонова В.В. 2019. ICON как метод выбора неинъекционного метода лечения начального кариеса у пациентов с фибродисплазией оссифицирующей прогрессирующей: клинический случай. Российский стоматологический журнал. 23(6): 280–283.
- Aziz P.A.A., Panhwar I.A. 2019. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva in a 5-Year Boy. J. Coll. Physicians Surg. Pak. 29(11): 1129–1130. doi: 10.29271/jcpsp.2019.11.1129
- Bastepe M., Jüppner H. 2016. Pseudohypoparathyroidism, Albright's Hereditary Osteodystrophy, and Progressive Osseous Heteroplasia: Disorders Caused by Inactivating GNAS Mutations. In: Endocrinology: Adult and Pediatric. 1147–1159. doi: 10.1016/b978-0-323-18907-1.00066-4
- Eekhoff E., Netelenbos J., de Graaf P., Hoebink M., Bravenboer N., Micha D., Pals G., de Vries T., Lammertsma A., Rajmakers P., Robert J. 2017. Flare-Up After Maxillofacial Surgery in a Patient With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: An [18F]-NaF PET/CT Study and a Systematic Review. JBMR Plus. 2(1): 55–58. doi: 10.1002/jbm4.1000
- Grunwald Z., Kilmartin E., Rabinowitz A., Kaplan F., Lehmann S. 2022. Anaesthesia Recommendations for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. <http://www.orphananesthesia.eu/>
- Hsiao E.C., Di Rocco M., Cali A., Zasloff M., Al Mukaddam M., Pignolo R.J., Grunwald Z., Netelenbos C., Keen R., Baujat G., Brown M.A., Cho T.J., De Cunto C., Delai P., Haga N., Morhart R., Scott C., Zhang K., Diecidue R.J., Friedman C.S., Kaplan F.S., Eekhoff E.M.W. 2018. Special Considerations for Clinical Trials in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). Br. J. Clin. Pharmacol. Jun; 85(6): 1199–1207. doi: 10.1111/bcp.13777.
- Kaplan F., Al Mukaddam M., Baujat G., Brown M., Cali A., Cho T., Crowe C., De Cunto C., Delai P., Diecidue R., Di Rocco M., Eekhoff E., Friedman C., Grunwald Z., Haga N., Hsiao E., Keen R., Kitterman J., Levy C., Morhart R., Netelenbos C., Scott C., Shore E., Zasloff M., Zhang K., Pignolo R. 2019. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. Proc. Intl. Clin. Council. FOP. 1: 1–111.
- Meyers C., Lisecki J., Miller S., Levin A., Fayad L., Ding C., Sono T., McCarthy E., Levi B., James AW. 2019. Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. JBMR Plus. 27; 3(4): e10172. doi: 10.1002/jbm4.10172
- Pignolo R., Shore E., Kaplan F. 2011. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects. Orphanet J. Rare Dis. 6(1): 80. doi: 10.1186/1750-1172-6-80
- Saeed A., Toshifumi Y. 2023. Navigating the Complex Landscape of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: From Current Paradigms to Therapeutic Frontiers. Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, AB T6G 2H7, Canada/ Published

- Shah Z.A., Rausch S., Arif U., El Yafawi B. 2019. Fibrodysplasia ossificans progressiva (Stone Man Syndrome): A Case Report. *J. Med. Case Rep.* 13(1): 364. doi: 10.1186/s13256-019-2297-z
- Shaikh U., Khan A., Kumari P., Ishfaq A., Ekhtor C., Yousuf P., Halappa Nagaraj R., Raza H., Ur Rehman U., Zaman M.U., Lakshmipriya Vetrivendan G., Nguyen N., Kadel B., Sherpa T.N., Ullah A., Bellegarde S.B. 2023. Novel Therapeutic Targets for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Emerging Strategies and Future Directions. *Cureus.* 15(7): e42614. doi: 10.7759/cureus.42614
- Solomon D., Wakjira I., Hailu D., Gorfy Y. 2018. Fibroplasia Ossificans Progressiva: A Case Report of a Rare Disease Entity. *Ethiop. J. Health. Sci.* 28(4): 513–516. doi: 10.4314/ejhs.v28i4.17 62

## References

- Antelava O.A., Nikishina I.P., Guseva I.A., Myakotkin V.A., Khelkovskaya-Sergeeva A.N., Nasonov E.L., Radenskaya-Lopovok S.G. 2015. Progressive Ossifying Fibrodysplasia. *RMJ.* 23(7): 415–420 (in Russian).
- Danshina S.D. 2019. The Effect of Ossifying Progressive Fibrodysplasia on Joints. *Innovative Technologies in Medicine: The View of a Young Specialist.* Ryazan: Ryazan State Medical University Named after Academician I.P. Pavlov. 180–181 (in Russian).
- Danshina S.D. 2021. Characteristics of the Study of the State of Organs and Tissues of the Oral Cavity of Patients with the Disease Fibrodysplasia Ossifying Progressive: Abstract. ... k-ta of medical sciences/ S.D. Danshina. Moscow. 24 c. (in Russian).
- Kovalenko-Klychkova N.A., Klychkova I.Yu., Kenis V.M., Melchenko E.V. 2014. Progressive Ossifying Fibrodysplasia in Children (Literature Review and Analysis of 5 Clinical Cases). *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 20(1): 102–109. (in Russian). doi: 10.21823/2311-2905-51
- Kozlova S.I., Demikova N.S. 2007. Hereditary Syndromes and Medical and Genetic Counseling. *KMK* – 448 p. (in Russian).
- Korableva N.N., Berestnev E.V., Kiselev S.M., Chipipanova N.F. 2022. Ossifying Progressive Fibrodysplasia: A Literary Review and Description of a Clinical Case. *Issues of Modern Pediatrics.* 21(6S): 558–569. doi: 10.15690/vsp.v21i6S.2482
- Sevbitov A.V., Danshina S.D., Borisov V.V., Platonova V.V., Kuznetsov I.I. 2021. Diagnosis of Ossifications Using Computed Tomography Methods in Patients with a Diagnosis of "Ossifying Progressive Fibrodysplasia". *Bulletin of the Volgograd State Medical University.* 1: 154–158. doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-154-158
- Sevbitov A.V., Danshina S.D., Kuznetsova M.Yu., Platonova V.V. 2019. ICON as a Method of Choosing a Non-Injection Method for the Treatment of Initial Caries in Patients with Ossifying Progressive Fibrodysplasia: A Clinical Case. *Russian Dental Journal.* 23(6): 280–283.
- Aziz P.A.A., Panhwar I.A. 2019. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva in a 5-Year Boy. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 29(11): 1129–1130. doi: 10.29271/jcsp.2019.11.1129
- Bastepe M., Jüppner H. 2016. Pseudohypoparathyroidism, Albright's Hereditary Osteodystrophy, and Progressive Osseous Heteroplasia: Disorders Caused by Inactivating GNAS Mutations. In: *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 1147–1159. doi: 10.1016/b978-0-323-18907-1.00066-4
- Eekhoff E., Netelenbos J., de Graaf P., Hoebink M., Bravenboer N., Micha D., Pals G., de Vries T., Lammertsma A., Raijmakers P., Robert J. 2017. Flare-Up After Maxillofacial Surgery in a Patient With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: An [18F]-NaF PET/CT Study and a Systematic Review. *JBMR Plus.* 2(1): 55–58. doi: 10.1002/jbm4.1000
- Grunwald Z., Kilmartin E., Rabinowitz A., Kaplan F., Lehmann S. 2022. Anaesthesia Recommendations for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. <http://www.orphananesthesia.eu/>
- Hsiao E.C., Di Rocco M., Cali A., Zasloff M., Al Mukaddam M., Pignolo R.J., Grunwald Z., Netelenbos C., Keen R., Baujat G., Brown M.A., Cho T.J., De Cunto C., Delai P., Haga N., Morhart R., Scott C., Zhang K., Diecidue R.J., Friedman C.S., Kaplan F.S., Eekhoff E.M.W. 2018. Special Considerations for Clinical Trials in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *Br. J. Clin. Pharmacol.* Jun; 85(6): 1199–1207. doi: 10.1111/bcp.13777.
- Kaplan F., Al Mukaddam M., Baujat G., Brown M., Cali A., Cho T., Crowe C., De Cunto C., Delai P., Diecidue R., Di Rocco M., Eekhoff E., Friedman C., Grunwald Z., Haga N., Hsiao E., Keen R., Kitterman J., Levy C., Morhart R., Netelenbos C., Scott C., Shore E., Zasloff M., Zhang K., Pignolo R. 2019. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. *Proc. Intl. Clin. Council. FOP.* 1: 1–111.



- Meyers C., Lisiecki J., Miller S., Levin A., Fayad L., Ding C., Sono T., McCarthy E., Levi B., James AW. 2019. Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. *JBMR Plus*. 27; 3(4): e10172. doi: 10.1002/jbm4.10172
- Pignolo R., Shore E., Kaplan F. 2011. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects. *Orphanet J. Rare Dis*. 6(1): 80. doi: 10.1186/1750-1172-6-80
- Saeed A., Toshifumi Y. 2023. Navigating the Complex Landscape of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: From Current Paradigms to Therapeutic Frontiers. Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, AB T6G 2H7, Canada/ Published
- Shah Z.A., Rausch S., Arif U., El Yafawi B. 2019. Fibrodysplasia ossificans progressiva (Stone Man Syndrome): A Case Report. *J. Med. Case Rep*. 13(1): 364. doi: 10.1186/s13256-019-2297-z
- Shaikh U., Khan A., Kumari P., Ishfaq A., Ekhtator C., Yousuf P., Halappa Nagaraj R., Raza H., Ur Rehman U., Zaman M.U., Lakshmi Priya Vetrivendan G., Nguyen N., Kadel B., Sherpa T.N., Ullah A., Bellegarde S.B. 2023. Novel Therapeutic Targets for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Emerging Strategies and Future Directions. *Cureus*. 15(7): e42614. doi: 10.7759/cureus.42614
- Solomon D., Wakjira I., Hailu D., Gorfy Y. 2018. Fibroplasia Ossificans Progressiva: A Case Report of a Rare Disease Entity. *Ethiop. J. Health. Sci*. 28(4): 513–516. doi: 10.4314/ejhs.v28i4.17 62

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 25.05.2024

Received May 25, 2024

Поступила после рецензирования 31.07.2024

Revised July 31, 2024

Принята к публикации 18.11.2024

Accepted November 18, 2024

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Рапекта Светлана Ивановна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, врач челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии клинической стоматологической больницы, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия

 [ORCID: 0009-0005-9643-8473](https://orcid.org/0009-0005-9643-8473)

**Антаков Глеб Иванович**, кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком, врач челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии клинической стоматологической больницы, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия

 [ORCID: 0000-0002-4949-3294](https://orcid.org/0000-0002-4949-3294)

**Хохряков Владимир Иванович**, врач челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии клинической стоматологической больницы, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия

 [ORCID: 0009-0009-6775-7319](https://orcid.org/0009-0009-6775-7319)

**Svetlana I. Rapekta**, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Maxillofacial Surgeon, Department of Maxillofacial Surgery, Clinical Dental Hospital, E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

**Gleb I. Antakov**, Candidate of Sciences in Medicine, Head of the Operating Unit, Maxillofacial Surgeon, Clinical Dental Hospital, E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

**Vladimir I. Khokhryakov**, Maxillofacial Surgeon, Clinical Dental Hospital, E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia



**Султанова Саида Алихановна**, заведующая отделением челюстно-лицевой хирургии, врач челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии клинической стоматологической больницы, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия

 [ORCID: 0009-0009-4415-3694](https://orcid.org/0009-0009-4415-3694)

**Лисков Никита Борисович**, заместитель главного врача по медицинской части клинической стоматологической больницы, заведующий приемным отделением, врач челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии клинической стоматологической больницы, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия

 [ORCID: 0009-0003-1508-338X](https://orcid.org/0009-0003-1508-338X)

**Saida A. Sultanova**, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Maxillofacial Surgeon, Clinical Dental Hospital, E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

**Nikita B. Liskov**, Deputy Chief Physician for the Medical Unit, Head of the Admissions Department, Maxillofacial Surgeon, Clinical Dental Hospital, E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia



# ХИРУРГИЯ SURGERY

УДК 616.126.52, 617.089.844  
DOI 10.52575/2687-0940-2024-47-4-514-531  
Оригинальное исследование

## Механические протезы у взрослых при размере аортального кольца 17–21 мм с применением задней аортопластики и без нее

Сазоненков М.А.<sup>1,2</sup> , Татаринцев А.М.<sup>1,2</sup> , Москалёв А.С.<sup>2</sup> ,  
Исмаев Х.Х.<sup>2</sup> , Клименко Л.С.<sup>1</sup> , Москалёва Д.Д.<sup>2</sup> 

<sup>1)</sup> Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа,  
Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9;

<sup>2)</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85  
E-mail: [sazonenkov@mail.ru](mailto:sazonenkov@mail.ru)

**Аннотация.** Актуальность. Большой размер имплантированного протеза более благоприятен для систолической функции и более полного регресса гипертрофии левого желудочка. В части случаев это может быть обеспечено только расширением заплатой выводного тракта левого желудочка. Цель. Сравнить непосредственные результаты между группой изолированного протезирования механическим клапаном, входящим в узкое аортальное кольцо, и группой с применением задней аортопластики, обеспечившей вместилище большего размера механического клапана. Материалы и методы. В 2015–2023 гг. протезировали аортальный клапан 78 взрослым пациентам с узким аортальным кольцом (17–21 мм). Группа изолированного протезирования составила 56 пациентов, группа с задней аортопластикой составила 22 пациента. Результаты. В непосредственном послеоперационном периоде группа с задней аортопластикой имела преимущества: по индексу Rashimtoola S.H. ( $1,34 \pm 0,2$  против  $1,06 \pm 0,14$  см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>), по пиковому градиенту давления ( $20,77 \pm 6,61$  против  $29,33 \pm 8,2$  mm Hg), среднему градиенту давления ( $10,61 \pm 3,23$  против  $14,93 \pm 4,29$  mm Hg) на протезах, по индексу ударного объема левого желудочка ( $29,0 \pm 6,56$  против  $28,85 \pm 7,81$  мл/м<sup>2</sup>). Выводы. Применение аортопластики дает лучшие гемодинамические результаты. Обоснованная доля задней аортопластикой при узком аортальном кольце составляет 28,2 % случаев.

**Ключевые слова:** корень аорты, задняя аортопластика у взрослых, протезирование аортального клапана

**Для цитирования:** Сазоненков М.А., Татаринцев А.М., Москалёв А.С., Исмаев Х.Х., Клименко Л.С., Москалёва Д.Д. 2024. Механические протезы у взрослых при размере аортального кольца 17–21 мм с применением задней аортопластики и без нее. *Актуальные проблемы медицины*, 47(4): 514–531. DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-514-531

**Финансирование:** работа выполнена без внешних источников финансирования.

## Mechanical Prostheses in Adults with an Aortic Ring Size of 17–21 mm with and without Posterior Aortoplasty

Maxim A. Sazonenkov<sup>1,2</sup> , Andrey M. Tatarintsev<sup>1,2</sup> , Andrey S. Moskalev<sup>2</sup> ,  
Khushbakhtdzon H. Ismatov<sup>2</sup> , Ludmila S. Klimenko<sup>1</sup> , Darya D. Moskaleva<sup>2</sup>

<sup>1)</sup> St. Joseph Belgorod Regional Clinical Hospital,  
8/9 Nekrasov St., Belgorod 308007, Russia;

<sup>2)</sup> Belgorod State National Research University,  
85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

E-mail: [sazonenkov@mail.ru](mailto:sazonenkov@mail.ru)

**Abstract.** Introduction. The larger size of the implanted prosthesis provides more favorable conditions for systolic function and more complete regression of left ventricular hypertrophy. In some cases, this can only ensure expansion of the left ventricular outflow tract with a patch. Aim. To compare the immediate results between a group with an isolated mechanical valve replacement inserted into a narrow aortic annulus and a group with a posterior aortoplasty that accommodated a larger mechanical valve. The reasonable proportion of posterior aortoplasty for a narrow ring is 20–30 % of cases. Materials and methods. In 2015–2023, 78 adult patients with a narrow aortic ring (17–21 mm) underwent aortic valve replacement. The isolated prosthetic group consisted of 56 patients, the group with posterior aortoplasty consisted of 22 cases. Results. In the immediate postoperative period, the group with posterior aortoplasty had advantages in: Rashimtoola S.H. index ( $1,34 \pm 0,2$  versus  $1,06 \pm 0,14 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), significantly lower peak pressure gradient ( $20,77 \pm 6,61$  versus  $29,33 \pm 8,2 \text{ mm Hg}$ ), mean pressure gradient ( $10,61 \pm 3,23$  versus  $14,93 \pm 4,29 \text{ mm Hg}$ ) on the prostheses, and left ventricular stroke volume index ( $29,0 \pm 6,56$  versus  $28,85 \pm 7,81 \text{ ml/m}^2$ ). Conclusions. The use of aortoplasty gives better hemodynamic results. The reasonable proportion of posterior aortoplasty for a narrow aortic ring is 28.2 % of cases.

**Keywords:** aortic root anatomy, posterior aortoplasty in adults, aortic valve replacement

**For citation:** Sazonenkov M.A., Tatarintsev A.M., Moskalev A.S., Ismatov Kh.H., Klimenko L.S., Moskaleva D.D. 2024. Mechanical Prostheses in Adults with an Aortic Ring Size of 17–21 mm with and without Posterior Aortoplasty. *Challenges in Modern Medicine*, 47(4): 514–531 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-514-531

**Funding:** The work was carried out without external sources of funding.

### Введение

Порок аортального клапана (АК) в современной структуре заболеваемости сердца занимает третье место, уступая ишемической и гипертонической болезням [Богачев-Прокофьев и др., 2017; Клинические рекомендации..., 2021]. Наличие клинически значимого порока аортального клапана существенно влияет на качество жизни пациента и прогноз отдаленной выживаемости. Кроме развития хронической сердечной недостаточности, независимо от степени ее тяжести, порок АК повышает риск возникновения инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения и внезапной смерти [Perry et al., 2021; Pliuta et al., 2022].

Естественное течение аортального стеноза неблагоприятное. Средняя продолжительность жизни симптомного пациента  $23 \pm 5$  месяцев, а пятилетняя выживаемость только 18 %. Протезирование аортального клапана рекомендуется тяжелым симптомным пациентам (класс 1) или асимптомным пациентам (класс 2 В) для увеличения ожидаемой продолжительности жизни [Micali et al., 2021]. Основная цель операции протезирования аортального клапана (ПАК) – это устранение обструкции выводного тракта левого желудочка и уменьшение его перегрузки давлением левого желудочка, что улучшит выживаемость пациента [Srimurugan et al., 2022].

В предлагаемом исследовании были сравнены непосредственные результаты протезирования аортального клапана механическими протезами у пациентов с узким аортальным кольцом, диаметр 17–21 мм. Сравнялись эхокардиографические результаты операции между



двумя группами пациентов. Первым для вмещения достаточного размера протеза выполнялась задняя аортопластика заплатой. Во второй группе выполнялось стандартное протезирование аортального клапана. Были выбраны пациенты, оперированные в кардиохирургическом отделении Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа в период с 01.01.2015 по 31.12.2023. Известно, что у разных производителей при одинаковом номенклатурном размере клапаны отличаются по следующим показателям: наружный диаметр посадочной манжеты, внутренний диаметр просвета протеза и по эффективной площади отверстия. Это означает, что абсолютно достоверным может быть подобное исследование при использовании протезов одного производителя и желателен одного номенклатурного размера. Что труднодостижимо.

Мы имели в своем распоряжении за указанный период протезы малого диаметра нескольких производителей. Поэтому наши результаты однозначно полезны и приемлемы для практики хирургии узкого аортального кольца, хотя не будут иметь абсолютной точности. Данное исследование затрагивает тему отличающихся технических характеристик протезов разных производителей, в частности по эффективному проходному отверстию и по устройству манжеты, позволяющей несколько вариантов посадок протеза. Также данное исследование довольно точно позволит определить долю пациентов, которым требуется расширение корня аорты тем или иным способом задней аортопластики (ЗАП) при узком аортальном кольце. В работе были изучены результаты протезирования аортального клапана (АК) в двух выделенных группах. Сравнивались между двумя образованными группами пациентов: клинико-демографические данные, данные дооперационной эхокардиографии, расчеты протез-пациент соответствия по Rashimtoola S.H., время пережатия аорты и время искусственного кровообращения, результаты эхокардиографии в непосредственном послеоперационном периоде.

### **Цель исследования**

Сравнить данные эхокардиографии при выписке после протезирования аортального клапана механическими протезами пациентам с узким аортальным кольцом между группой стандартного протезирования и группой с применением задней аортопластики, обеспечившей вмещение большего размера механического протеза.

### **Материалы и методы**

За выбранный период с 01.01.2015 по 31.12.2023 в кардиохирургическом отделении Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа в аортальное кольцо диаметром 17–21 мм было имплантировано 78 механических протезов. Из них ПАК с задней аортопластикой было выполнено в 22 случаях (28,2 %), первая группа. Стандартное протезирование аортального клапана было выполнено в 56 случаях (72,8 %), вторая группа. Клиническая характеристика пациентов и данные дооперационного эхокардиографического обследования приведены в таблицах 1, 2.

В группе с ЗАП преобладали женщины 15 из 22 (68,18 %) случаев в сравнении с группой без ЗАП, где они составили 37 из 56 (66,07 %) случаев, достоверность различия не была статистически значимой ( $p > 0,05$ ). Средний возраст пациентов в первой группе был  $54,23 \pm 11,07$  лет против  $56,77 \pm 10,66$  лет во второй группе, без статистически достоверной разницы ( $p > 0,05$ ).

По частоте встречаемости разных степеней хронической сердечной недостаточности выбранные группы также не отличались. ХСН 1 встретилась в 4 (18,18 %) случаях в группе с ЗАП и в 8 (14,29 %) случаях в группе без ЗАП, достоверного различия обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). ХСН 2А встретилась в 15 (68,19 %) случаях в группе с ЗАП и в 42 (75 %) случаях в группе без ЗАП, достоверного различия обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). ХСН 2В встретилась в 3 (13,63 %) случаях в группе с ЗАП и в 6 (10,71 %) случаях в группе без ЗАП, без статистически достоверного различия ( $p > 0,05$ ).

ФК (NYHA) II в группе с ЗАП встретился у 15 (68,19 %) пациентов, а в группе без ЗАП – у 30 (53,57 %) пациентов. Статистически достоверной разницы выявлено не было ( $p > 0,05$ ). ФК (NYHA) III в группе с ЗАП встретился у 7 (31,81 %) пациентов, а в группе без ЗАП встретился у 26 (46,43 %) пациентов, без статистически достоверной разницы ( $p > 0,05$ ). Таким образом, можно считать, что по клиническим данным обе выделенные группы были однородными и сопоставимыми, пригодными для статистической обработки.

Значимой была разница между группами по количеству сопутствующих хирургических процедур, которые подробно указаны в таблице 1. В группе с ЗАП сопутствующие вмешательства были выполнены в 1 случае из 22 (4,5 %) в сравнении с 35 случаями из 56 (62,5 %) в группе без ЗАП. Различие было статистически значимым ( $p < 0,05$ ). Сопутствующими вмешательствами были: аорто-коронарное шунтирование (АКШ), протезирование митрального клапана (ПМК), пластика митрального клапана (ПлМК), протезирование восходящей аорты (ПВоАо), ушивание дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), репротезирование аортального клапана (Ре-Пак).

Таблица 1  
Table 1

Дооперационная клиничко-демографическая характеристика пациентов с протезированием аортального клапана механическими протезами  
Preoperative clinical and demographic characteristics of patients with aortic valve replacement with mechanical prostheses

	Группа с ЗАП n = 22 (28,2 %)	Группа без ЗАП n = 56 (71,8 %)	p
ж	15 (68,18)	37 (66,07)	$X^2 > 0,05$
м	7 (31,82)	18 (33,93)	$X^2 > 0,05$
Средний возраст (лет)	54,23 ± 11,07	56,77 ± 10,66	$p > 0,05$
ХСН			
1	4 (18,18)	8 (14,29)	$X^2 > 0,05$
2А	15 (68,19)	42 (75)	$X^2 > 0,05$
2Б	3 (13,63)	6 (10,71)	$X^2 > 0,05$
ФК (NYHA)			
II	15 (68,19)	30 (53,57)	$X^2 > 0,05$
III	7 (31,81)	26 (46,43)	$X^2 > 0,05$
Сопутствующие вмешательства	1 (4,5)	35 (62,5)	$X^2 < 0,05$
АКШ		12	
ПМК		14	
Пл МК		5	
ПВоАо		3	
ДМЖП		1	
Ре ПАК	1	2	

Эхокардиографические дооперационные данные обеих групп показаны в таблице 2. Так, конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) в группе с ЗАП был меньше,  $98,81 \pm 31,02$  мл в сравнении с  $104,09 \pm 27,32$  мл КДО ЛЖ в группе без ЗАП, ( $p > 0,05$ ). Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в группе с ЗАП в дооперационном периоде была несколько меньше ( $57,45 \pm 6,89$ ), чем в группе без ЗАП –  $58,96 \pm 6,18$ , ( $p > 0,05$ ). Ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ) в группе с ЗАП также был несколько меньше –  $56,45 \pm 15,49$  мл против  $61,26 \pm 14,95$  мл ударного объема левого желудочка в группе без ЗАП, ( $p > 0,05$ ).

Конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) в группе с ЗАП был несколько больше –  $4,77 \pm 0,43$  см в сравнении с  $4,73 \pm 0,44$  см КДР ЛЖ в группе без ЗАП, ( $p > 0,05$ ). Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в группе с ЗАП была меньше в сравнении с группой без ЗАП:  $14,95 \pm 1,46$  мм против  $15,78 \pm 2,07$  мм, различие статистически недостоверно ( $p > 0,05$ ). Толщина миокарда задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в группе



с ЗАП была также меньшей в сравнении с группой без ЗАП:  $13,64 \pm 1,29$  мм против  $14,33 \pm 1,66$  мм, ( $p = 0,05$ ). Масса миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) в группе с ЗАП была меньшей в сравнении с группой без ЗАП:  $313,38 \pm 73,49$  гр против  $360,23 \pm 107,96$  гр, статистически достоверно ( $p < 0,05$ ).

Пиковый градиент давления на порочном клапане (mm Hg) у пациентов с ЗАП был несколько ниже  $81,82 \pm 25,57$  в сравнении с пациентами без ЗАП –  $93,52 \pm 28,10$  ( $p > 0,05$ ). Средний градиент давления на порочном клапане (mm Hg) в подгруппе с ЗАП также был несколько ниже  $47,18 \pm 14,59$  в сравнении с  $50,59 \pm 15,75$  в подгруппе без ЗАП, ( $p > 0,05$ ).

Средняя площадь поверхности тела (ППТ) пациентов с ЗАП была значительно меньше, составила  $1,86 \pm 0,12$  м<sup>2</sup> против  $1,93 \pm 0,12$  м<sup>2</sup> в подгруппе без ЗАП. Различие по этому параметру между группами было достоверным статистически ( $p < 0,05$ ). Индекс ударного объема (УО/ППТ, мл/м<sup>2</sup>) был несколько ниже  $32,36 \pm 9,65$  в группе с ЗАП в сравнении с  $32,5 \pm 7,74$  в группе без ЗАП, ( $p > 0,05$ ). В отсутствие статистически достоверных различий между измеренными параметрами обеих групп можно считать, что по эхокардиографическим данным они были однородными, сопоставимыми и пригодными для статистической обработки.

Таблица 2  
Table 2

Исходные ЭХО-кардиографические данные в группах протезирования аортального клапана механическими протезами с задней аортопластикой и без задней аортопластики  
Baseline ECHO-cardiographic data in the groups of aortic valve prosthesis with mechanical prostheses with posterior aortoplasty and without posterior aortoplasty

	Группа с ЗАП	Группа без ЗАП	p
N	22 (28,2 %)	56 (71,8 %)	
КДО ЛЖ (мл)	$98,81 \pm 31,02$	$104,09 \pm 27,32$	$p > 0,05$
ФВ ЛЖ (%)	$57,45 \pm 6,89$	$58,96 \pm 6,18$	$p > 0,05$
УО ЛЖ (мл)	$56,45 \pm 15,49$	$61,26 \pm 14,95$	$p > 0,05$
КДР ЛЖ (см)	$4,77 \pm 0,43$	$4,73 \pm 0,44$	$p > 0,05$
МЖП (мм)	$14,95 \pm 1,46$	$15,78 \pm 2,07$	$p > 0,05$
ЗСЛЖ (мм)	$13,64 \pm 1,29$	$14,33 \pm 1,66$	$p = 0,05$
ММ ЛЖ (гр)	$313,38 \pm 73,49$	$360,23 \pm 107,96$	$p < 0,05$
Пиковый градиент на клапане (mm Hg)	$81,82 \pm 25,57$	$93,52 \pm 28,10$	$p > 0,05$
Средний градиент на клапане (mm Hg)	$47,18 \pm 14,59$	$50,59 \pm 15,75$	$p > 0,05$
Площадь поверхности тела (ППТ, м <sup>2</sup> )	$1,86 \pm 0,12$	$1,93 \pm 0,12$	$p < 0,05$
Индекс ударного объема (УО/ППТ, мл/м <sup>2</sup> )	$32,36 \pm 9,65$	$32,5 \pm 7,74$	$p > 0,05$

В зависимости от возраста (менее 65 лет), реже от предпочтений пациента замена аортального клапана производилась механическими протезами. Прогнозирование возможности протез-пациентнесоответствия рассчитывалось по формуле Rashimtoola S.H., 1978: отношение ЭПО к площади поверхности тела (ЭПО/ППТ). ЭПО – это указанная производителем эффективная площадь отверстия клапана, то есть минимальная площадь просвета внутреннего проходного отверстия. Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывалась исходя из роста (м) и веса (кг) пациента по формуле [ Mosteller, 1987]:

$$\text{ППТ(м}^2\text{)} = 0.016667 \times \text{рост (см)} \times 0,5 \times \text{вес (кг)} \times 0,5$$

Если заранее рассчитанный индекс ЭПО/ППТ был более  $0,85 \text{ см}^2 / \text{м}^2$ , то размер имплантируемого клапана был оптимальный. При индексе ЭПО/ППТ  $0,65\text{--}0,85 \text{ см}^2 / \text{м}^2$ , имела место умеренная степень несоответствия протез/пациент. При индексе ЭПО/ППТ (iEOA) менее  $0,65 \text{ см}^2 / \text{м}^2$  – имела место тяжелая степень несоответствия протез/пациент. При полученных по итогам расчетов умеренной и тяжелой степенях несоответствия протез-пациент вста-

вала необходимость имплантации протеза большего размера. Что вызывало интраоперационный поиск. В части случаев путем применения набора хирургических манипуляций в аортальную позицию вменялся достаточный размер протеза. В меньшей части случаев, когда это не удавалось, а также при индексе ЭПО/ППТ (iEOA) около  $0,65 \text{ см}^2/\text{м}^2$  планировалось рассечение корня аорты и его пластика заплатой с последующим вращением нужного размера протеза.

Технические данные имплантированных протезов показаны в таблице 3, взятые с официальных сайтов производителей [25]. В таблицах указаны наружный диаметр посадочной манжеты, внутренний диаметр кольца, эффективные площади отверстий. Поскольку известно, что сами запирающие элементы протезов (створки) имеют определенные угол открытия и площадь их проекции на проходное отверстие, то тем самым они уменьшают эффективную площадь отверстия клапана (ЭПО). У каждого производителя свои технические данные по размерам створок и углам их открытия в зависимости от конструкции. Принять во внимание все эти отличия не представлялось возможным. Поэтому для стандартизации мы ввели расчет уточненной величины ЭПО. У всех производителей от указанной величины ЭПО отнимали 10 %.

Таблица 3  
Table 3

Технические характеристики механических протезов, имплантированных пациентам с узким аортальным кольцом  
Technical characteristics of mechanical prostheses implanted in patients with narrow aortic annulus

ПРОТЕЗ	Наружный диаметр манжеты (мм)	Внутренний диаметр пропускного отверстия (мм)	Внутренняя площадь пропускного отверстия (см <sup>2</sup> )	Внутренняя площадь пропускного отверстия уточненная (см <sup>2</sup> )	Количество имплантаций
Группа с ЗАП					
МедИнж АДМ 21-In	21,5	16,59	2,24	2,02	4
МедИнж АДМ 23-In	23,3	18,21	2,60	2,34	2
ATS-18 A AP	18,2	16,8	2,02	1,82	1
ATS-22 A AP	22,2	20,8	3,17	2,85	1
ONX-19 AE Standart	23	17,4	2,28	2,13	1
ONX-21	26	19,4	2,84	2,56	7
ONX-23	29	21,4	3,44	3,1	5
SJM-21	27,5		2,6	2,34	1
Всего					22
Группа без ЗАП					
МедИнж АДМ 19-In	19,5	14,59	1,67	1,50	3
МедИнж АДМ 21-In	21,5	16,59	2,24	2,02	20
ATS-18 A AP	18,2	16,8	2,02	1,82	7
ATS-20 A AP	20,2	18,8	2,56	2,3	15
ONX-19 AE Standart	23	17,4	2,28	2,13	8
SJM-19 AGN Regent	24,7	16,4	2,1	1,89	3
Всего					56

В группе с выполнением задней аортопластики ( $n = 22$ ) были имплантированы механические протезы: МедИнж АДМ 21-In, МедИнж АДМ 23-In, Medtronic ATS-18 A AP, Medtronic ATS-22 A AP, ONX-19 AE Standart, ONX-21 AE Standart, ONX-23 AE Standart, ONX-25 AE, SJM-21 Masters Standart. В группе без расширения заплатой корня аорты ( $N = 56$ ) имплантировались механические протезы: МедИнж АДМ 19-In, МедИнж АДМ 21-In, Medtronic ATS-18 A AP, Medtronic ATS-20 A AP, SJM-19 AGN Masters, ONX-19 AE Standart.

Для расширения корня аорты применялись методы: аортопластика по Nicks R., 1970 ( $N = 20$ ) и по Rittenhouse E.A., 1979. В двух случаях задняя аортопластика выполнялась на повторных операциях. В 2 случаях стандартного протезирования АК без ЗАП потребовалось вшивание заплаты в некоронарный синус корня аорты по методу Stenseth J.H., 1971 для устранения «незапахиваемости» косопоперечного аортотомического разреза с продолжением в некоронарный синус корня аорты. Также при производстве вшивания заплаты в случаях сомнения в прочности ткани в краях разреза мы использовали тефлоновые прокладки. На стежок нити в сомнительном участке в виде П-шва нанизывалась тефлоновая прокладка. По необходимости это выполнялось как изнутри, так и снаружи стенки аорты. При этом шаг стежка аортографии сменялся с обвивного на П-образный. Типы возможных и примененных нами операций ЗАП показаны на рис. 1.

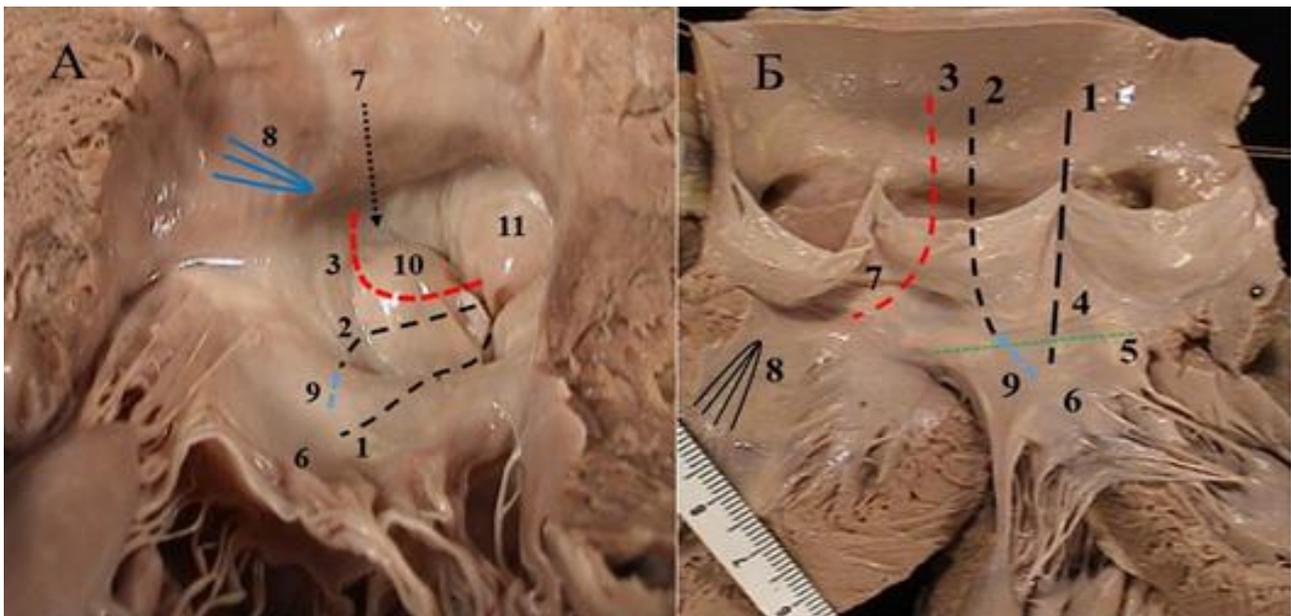


Рис. 1. Хирургические методы расширения заплатой задней стенки аорты  
Fig. 1. Surgical methods of posterior aortic wall patch dilation

1 – рассечение задней стенки корня по Manouguian S.; 1979; 2 – рассечение задней стенки корня аорты по Nicks R. 1970; 3 – рассечение задней стенки корня аорты и выводного тракта левого желудочка по мышечному треугольнику между НКС и ПКС; 4 – митрально-аортальное фиброзное продолжение; 5 – фиброзное кольцо митрального клапана; 6 – тело передней створки митрального клапана; 7 – мышечный межстворчатый треугольник выводного тракта левого желудочка, расположенный между некоронарным и правым коронарным синусами; 8 – Место расположения левой ножки пучка Гиса; 9 – рассечение задней стенки корня по Rittenhouse E.A., 1979; 10 – правая коронарная створка; 11 – некоронарная створка

Кроме того, задняя аортопластика применялась нами в нескольких нестандартных ситуациях. Например, при невозможности «тугого» вмещения протеза при стандартном протезировании. Когда после наложения швов со стороны выводного тракта левого желудочка, попы-

ток вжатия манжеты протеза на отдельных турникетах на каждую фиксирующую нить, начиная со швов вершин дуг фиброзного кольца АК, вмещение протеза оказалось невозможным. Производили поднятие протеза, снятие 5 швов с некоронарного сектора его манжеты, продолжали аортотомию вниз, на ФК АК и на М-А мембрану ВТЛЖ. Далее вшивали клиновидную заплату, накладывали на нее дополнительные П-швы этибонд 2-0 с прокладками снаружи. Распределяли швы, наложенные ранее на ФК АК и новые, наложенные на заплату, по некоронарному сектору манжеты протеза, усаживали клапан. Стандартное ушивание аорты с заплатой на рисунке 2. Также аортопластика выполнялась и при повторных операциях репротезирования АК, рисунок 3.



Рис. 2. Применение задней аортопластики по Nicks R. 1970 при невмещении в аортальное кольцо механического протеза

Fig. 2. Application of posterior aortoplasty according to Nicks R. 1970 in case of non-integration of a mechanical prosthesis into the aortic ring

Клапан с прошитой манжетой выведен из аортального кольца, произведено рассечение аортального кольца (А). В заднюю аортотомию вшивается синтетическая заплата (Б). Заплата подшита в кольцо АК и к стенкам корня и восходящей аорты (В). Вмещение клапана и подвязывание нитей (Г). Итоговый вид подшивания заплаты в восходящую аорту (Д).

Извлеченный из аортального кольца механический протез (1). Швы с прокладками на аортальном кольце (2). Задняя аортотомия по Nicks R. (3). Сняты швы с манжеты аортального протеза (4). Синтетическая заплата (5). Самый нижний П-образный шов с прокладкой, соединяющий вершины рассечения митрально-аортальной мембраны и синтетической заплаты (6). Продолжение фиксации заплаты к корню и восходящей аорте той же первоначальной нитью по типу одиночного обвивного шва (7). Дополнительные швы для фиксации протеза, наложенные на заплату и участок манжеты клапана, с которого ранее были сняты первичные швы. Наложены прокладками с наружи заплаты (8).

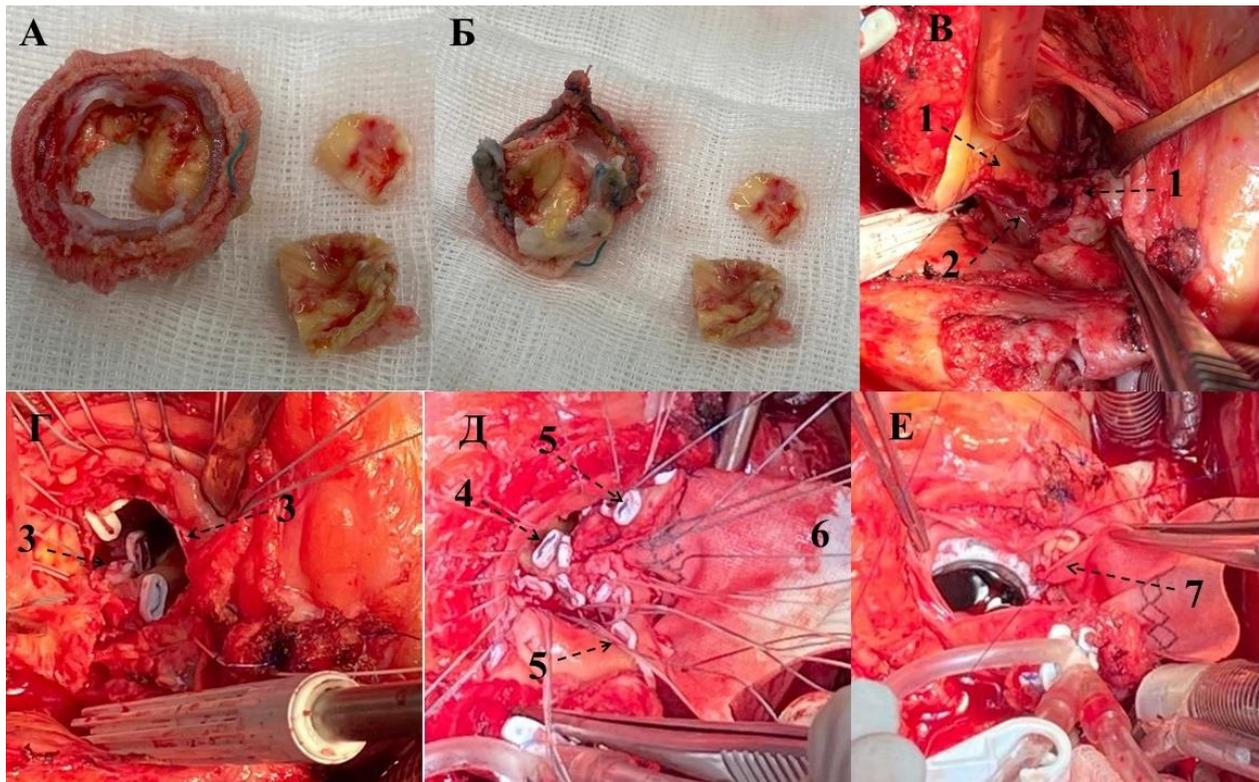


Рис. 3. Репротезирование механическим протезом с задней аортопластикой по поводу первичной тканевой дегенерации ранее имплантированного биопротеза  
Fig. 3. Reprothesis with a mechanical prosthesis with posterior aortoplasty for primary tissue degeneration of a previously implanted bioprosthesis

Удаленный биопротез, вид с желудочковой (А) и с аортальной (Б) поверхностей. Задняя аортотомия (В). Наложение швов на фиброзное кольцо аортального клапана (Г). Подшивание заплаты (Д). Посажен механический протез, сшивание краев заплаты и восходящей аорты (Е).

Расsectенные стенки восходящей и корня аорты (1). Крыша левого предсердия, отсепарованная от задней стенки корня аорты (2). Первым этапом наложены швы на аортальное кольцо для облегчения его растягивания ими для манипуляций с заплатой (3). Шов с прокладкой на вершине рассечения митрально-аортальной мембраны и синтетической заплаты (4). Отдельные стежки или швы с прокладками для укрепления истонченной стенки корня аорты (5). Синтетическая заплата (6). Обвивной шов, соединяющий заплату и стенку восходящей аорты (7).

### Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных выполнялась с применением параметрического анализа. Визуализация данных происходила в программе Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics v.23. При описании параметров, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (М), стандартных отклонений (SD). Достоверность различия в цифровых данных рассчитывалась по критерию Стьюдента  $t$ , в процентных данных – по критерию  $\chi^2$ .

### Результаты

Расчеты дооперационного размера по данным эхокардиографии показали, что средний диаметр аортального кольца в группе задней аортопластики был  $19,73 \pm 1,12$  мм, что было меньше, чем в группе пациентов без задней аортопластики, –  $20,26 \pm 0,72$  мм ( $p > 0,05$ ), таблица 4.

Средняя площадь эффективного отверстия имплантированных протезов в группе с ЗАП была значительно больше и составила  $2,51 \pm 0,41$  (см<sup>2</sup>) и, в сравнении с  $2,05 \pm 0,2$  (см<sup>2</sup>) в группе без ЗАП, достоверно статистически ( $p < 0,05$ ).

Средняя площадь поверхности тела пациентов в группе с ЗАП была несколько меньше и составила  $1,86 \pm 0,12$  м<sup>2</sup> в сравнении с  $1,93 \pm 0,12$  м<sup>2</sup> в группе без ЗАП. Различие было достоверно статистически значимым ( $p < 0,05$ ).

По индексу Rashimtoola S.H. мы получили значительно большую его величину в группе пациентов с выполнением ЗАП:  $1,34 \pm 0,2$  (см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>), причем во всех случаях он был более 0,85 (100 %). В группе без ЗАП средний индекс Rashimtoola S.H. составил  $1,06 \pm 0,14$ , причем более 0,85 он был в 54 (96,42 %) случаях, а менее 0,85 (то есть удовлетворительным) он был в 2 (3,58 %) случаях. Величина индекса была статистически достоверно большая в группе с выполнением ЗАП ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

Table 4

Расчет протез/пациент соответствия в группах протезирования аортального клапана механическими протезами с задней аортопластикой и без задней аортопластики  
 Calculation of prosthesis/patient compliance in the aortic valve prosthetic mechanical prosthesis groups with posterior aortoplasty and without posterior aortoplasty

	Группа с ЗАП	Группа без ЗАП	p
N	22 (28,2 %)	56 (71,8 %)	
Диаметр аортального кольца	17–21	19–21	
17 mm			
18 mm	1 (4,5)		
19 mm	2 (9,09)		
20 mm	5 (22,7)	9 (16,07)	
21 mm	8 (36,6)	23 (41,0)	
Средний диаметр mm	6 (27,27)	24 (42,93)	
	$19,73 \pm 1,12$	$20,26 \pm 0,72$	$p > 0,05$
Эффективная площадь отверстия протеза (ЭПО) (см <sup>2</sup> )	$2,51 \pm 0,41$	$2,05 \pm 0,2$	$p < 0,05$
Площадь поверхности тела (ППТ) м <sup>2</sup>	$1,86 \pm 0,12$	$1,93 \pm 0,12$	$p < 0,05$
Индекс Rashimtoola S.H. (ЭПО/ППТ) см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	$1,34 \pm 0,2$	$1,06 \pm 0,14$	$p < 0,05$
	$> 0,85$ (100)	$< 0,85$ 2 (3,58) $> 0,85$ 54 (96,42)	

В общей группе пациентов с механическими протезами аортального клапана и выполнением ЗАП среднее время искусственного кровообращения составило  $150,68 \pm 41,99$  минут в сравнении с  $144,92 \pm 45,9$  минутами без выполнения ЗАП ( $p > 0,05$ ). Время пережатия аорты (ишемии миокарда) с выполнением ЗАП составило  $118,5 \pm 36,38$  минут в сравнении с  $110,35 \pm 36,26$  минутами без выполнения ЗАП, ( $p > 0,05$ ).

После исключения в обеих группах пациентов с сопутствующими хирургическими процедурами, то есть выделения пациентов с изолированным протезированием клапана, время искусственного кровообращения и пережатия аорты выглядели следующим образом. В группе пациентов с выполнением ЗАП среднее время искусственного кровообращения составило  $151,05 \pm 42,99$  минут в сравнении с  $103,14 \pm 28,62$  минутами без выполнения ЗАП, разница статистически достоверна ( $p < 0,05$ ). Время пережатия аорты (ишемии миокарда) с выполнением ЗАП составило  $118,38 \pm 37,27$  минут в сравнении с  $79,71 \pm 21,59$  минутами без выполнения ЗАП, разница статистически достоверна ( $p < 0,05$ ), таблица 5.



Таблица 5  
Table 5

Время искусственного кровообращения и пережатия аорты при протезировании аортального клапана механическими протезами в группах с задней аортопластикой, без задней аортопластики  
Time of artificial circulation and aortic constriction during aortic valve replacement with mechanical prostheses in groups with posterior aortoplasty without posterior aortoplasty

Параметр	Общая группа ПАК <sup>2</sup> + ЗАП <sup>3</sup> n = 22	Общая группа ПАК. n = 56	p
ИК <sup>1</sup> (мин)	150,68 ± 41,99	144,92 ± 45,9	p > 0,05
Пережатие Ао <sup>4</sup> (мин)	118,5 ± 36,38	110,35 ± 36,26	p > 0,05
	Группа ПАК + ЗАП Без доп-х процедур. n = 21 (95,45 %)	Группа ПАК. Без доп-х процедур. n = 21 (37,5 %)	
ИК (мин)	151,05 ± 42,99	103,14 ± 28,62	p < 0,05
Пережатие Ао (мин)	118,38 ± 37,27	79,71 ± 21,59	p < 0,05

Примечание: ИК<sup>1</sup> – время искусственного кровообращения, ПАК – протезирование аортального клапана, ЗАП – задняя аортопластика, Ао<sup>4</sup> – время пережатия аорты.

Эхокардиографические исследования в непосредственном послеоперационном периоде показали мало отличающиеся результаты между выделенными группами по конечно-диастолическому объему левого желудочка, фракции выброса левого желудочка, ударному объему левого желудочка и показаны в таблице 6. Так, конечно-диастолический объем левого желудочка в группе с ЗАП был несколько меньше 99,18 ± 27,53 мл в сравнении с 100,87 ± 24,19 мл КДО ЛЖ в группе без ЗАП, (p > 0,05). Фракция выброса левого желудочка в группе с ЗАП была несколько меньше, 53,54 ± 4,53 % в сравнении с 55,04 ± 5,31 % ФВ ЛЖ в группе без ЗАП, (p > 0,05). Ударный объем левого желудочка в группе с выполненной ЗАП был несколько меньше, 51,78 ± 10,69 мл в сравнении с УО ЛЖ без ЗАП – 55,53 ± 14,41 мл в группе без ЗАП (p > 0,05).

Индекс ударного объема (мл/м<sup>2</sup>) был несколько выше – 29,0 ± 6,56 мл/м<sup>2</sup> группе с ЗАП в сравнении с 28,85 ± 7,81 мл/м<sup>2</sup> в группе без выполнения ЗАП (p > 0,05).

Пиковый градиент давления на клапане (mm Hg) у пациентов с ЗАП оказался значительно ниже – 20,77 ± 6,61 mm Hg в сравнении с 29,33 ± 8,2 mm Hg в группе без ЗАП, различие статистически достоверно (p < 0,05). Средний градиент давления на клапане (mm Hg) в группе с ЗАП также был значительно ниже – 10,61 ± 3,23 mm Hg в сравнении с 14,93 ± 4,29 mm Hg в группе без ЗАП, различие статистически достоверно (p < 0,05).

Таблица 6  
Table 6

Данные ЭХО-кардиографии при выписке послеоперационного периода в группах с задней аортопластикой и без нее  
ЕСНО-cardiography data at discharge in groups with and without posterior aortoplasty

	Группа с ЗАП	Группа без ЗАП	p
N	22 (28,2 %)	56 (71,8 %)	
КДО ЛЖ (мл)	99,18 ± 27,53	100,87 ± 24,19	p > 0,05
ФВ ЛЖ (%)	53,54 ± 4,53	55,04 ± 5,31	p > 0,05
УО ЛЖ (мл)	51,78 ± 10,69	55,53 ± 14,41	p > 0,05
Пиковый градиент на клапане (mm Hg)	20,77 ± 6,61	29,33 ± 8,2	p < 0,05
Средний градиент на клапане (mm Hg)	10,61 ± 3,23	14,93 ± 4,29	p < 0,05
Площадь поверхности тела (ППТ, м <sup>2</sup> )	1,83 ± 0,13	1,88 ± 0,137	p < 0,05
Индекс ударного объема (УО/ППТ, мл/м <sup>2</sup> )	29,0 ± 6,56	28,85 ± 7,81	p > 0,05

## Обсуждение

В последние годы в кардиохирургической практике драматически снизилась доля механических протезов в аортальной позиции в пользу биоклапанов, чья доля возросла с 50 % до 80 % [Chan et al., 2023]. Последние изменения в рекомендациях American Heart Association (2020) понизили возрастной коридор пациентов, которым приемлема имплантация биопротеза, – до 50–70 лет. Если ранее в возрастной группе до 65 лет однозначно показанным считался механический клапан, то в настоящее время уже в возрасте старше 50 лет выбор механического клапана считается оправданным и со стороны пациента, и со стороны кардиолога [Nishimura et al., 2020]. Это связано с совершенствованием методик производства биоклапанов: улучшением конструкции их каркасов и створок, а также методик обработки их биотканей.

Следующей важной причиной снижения частоты применения механических клапанов стало появление техники трансаортального протезирования АК, которая позволяет возможность повторной чрескожной имплантации биопротезов методом клапан-в-клапан. Правда, эта техника выполнима с хорошим гемодинамическим результатом только при первично имплантированном биопротезе большого размера [Blasi, 2021]. И так же, как и открытая хирургия имеет проблему пациент-протез несоответствия [León et al., 2019]. Соответственно, в настоящее время и в теме биопротезирования аортального клапана возникает запрос на первичную имплантацию каркасных протезов как можно большего размера, то есть 23 и большего, что требует применения техник расширения корня аорты задней аортопластикой [Bahlmann et al., 2021]. Также в пользу аортопластики и имплантации большего размера биопротеза в аортальную позицию говорит установленная связь между его размером и снижением скорости его тканевой дегенерации [Allen et al., 2019].

Главный недостаток механических протезов – антикоагуляции, что несет риски инфекционных, геморрагических и тромбозных осложнений. Их преимущество в том, что из-за конструктивных особенностей при том же посадочном номере эффективная площадь отверстия клапана на 20–30 % больше, что выгоднее для регресса гипертрофии миокарда ЛЖ. Поэтому механические клапаны сохраняют свою долю в хирургическом лечении порока аортального клапана. Даже при большей, чем у биопротезов, эффективной площади отверстия протеза проблема ее недостаточности (протез-пациент несоответствия) сохраняется. И для механических клапанов также присуща необходимость выполнения расширяющей пластики корня аорты.

Последние исследования с вовлечением большого количества пациентов выявили большую частоту протез-пациент несоответствия при изолированном протезировании АК. По результатам исследований Bahlmann et al. [Bahlmann et al., 2021], частота ППН достигала 33 % и связана статистически достоверно с низким ростом, женским полом и азиатской популяцией. В обзорной статье с включением собственного опыта авторы обнаружили, что тяжелая степень ППН встречается в 2–20 % случаев изолированного ПАК в зависимости от размера имплантированных протезов [Pibarot et al., 2019]. У других авторов частота умеренного протез-пациент несоответствия колебалась между 27,9 % и 71 % у пациентов с изолированным протезированием АК [Iqbal et al., 2019]. Мультицентровый обзор показал, что тяжелое протез-пациент несоответствие находится в пределах 11 % и 22,8 % [Kindo et al., 2017; Aitaliyev et al., 2022]. Другое мультицентровое исследование также подтвердило актуальность проблемы ППН. По его данным, в отдаленном периоде в 35 % (n = 21,053) случаев ППН отсутствовало, в 54 % (n = 32,243) имелось умеренное ППН, и в 11 % (n = 6,483) имелось тяжелое ППН [Fallon et al., 2018]. В метаанализе, включавшем 13 исследований и 40 447 пациентов, 4 686 пациентов имели заднюю аортопластику, которая в среднем составила 11,6 % случаев, колеблясь от 4,1 % до 28,1 % в зависимости от размеров имплантированных протезов [Sá et al., 2021]. Таким образом, при протезировании АК хотя бы для преодоления пациент-протез несоответствия доля



операций с задней аортопластикой должна быть около 30 % при малом диаметре аортального кольца.

Госпитальная летальность в обеих наших группах, реоперации по поводу кровотечения из зоны реконструкции корня аорты при выполнении аортопластики отсутствовали. Также при выполнении аортопластики отсутствовали послеоперационные А-В блокады с необходимостью имплантации ЭКС. В группе стандартного протезирования имплантация ЭКС была выполнена в 2 случаях, 3,45 % (2/58 пациентов с ПАК без ЗАП). То есть не имело смысла сравнивать группы и подгруппы по этим показателям. Кроме того, подобное сравнение не являлось предметом изучения. Поэтому основное внимание в исследовании нами было уделено параметрам операционного процесса и сравнению данных эхокардиографии в выделенных группах.

Время пережатия аорты и искусственного кровообращения было статистически значимо больше в группе выполнения задней аортопластики. Эта разница имела как в общих группах, так и при выделении подгрупп, где выполнялось изолированное протезирование аортального клапана. Что закономерно, хотя время этих манипуляций велико в сравнении с описываемым авторами из крупных центров с большим потоком операций [Prendergast et al., 2021]. Наше время двух данных этапов оказалось именно таким по двум причинам. Мы начинали эти операции без исходного опыта и на нашем небольшом годовом потоке оперативных вмешательств, из-за чего применяли избыточные перестраховки и аккуратность. Также большую часть периода набора данных мы работали на дискретной кровяной кардиоплегии, что удлиняло и осложняло работу.

В нашей выборке пациентов, по данным дооперационной трансторакальной эхокардиографии, между выделенными двумя группами были получены практически полностью однонаправленные результаты. Дооперационные измерения КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, УО ЛЖ, толщины МЖП, толщины ЗСЛЖ, пикового и среднего градиентов на порочном клапане в группе с ЗАП были меньше, чем в группе стандартного ПАК без статистически значимой разницы. По единственному измерению КДР ЛЖ данные в подгруппе с ЗАП были незначительно больше, чем в подгруппе без выполнения ЗАП. Статистически достоверно меньшей была масса миокарда ЛЖ в группе с ЗАП в сравнении с группой без выполнения ЗАП. Очевидно, что меньшие размеры полостей и структур левого желудочка в этой группе объяснимы тем, что они прямо коррелировали со статистически достоверно меньшей площадью поверхности тела пациентов. В отсутствие статистически достоверных различий по большинству параметров эхокардиографии между выделенными группами при их однородности и однонаправленности было решено считать группы сопоставимыми и пригодными для статистической обработки.

После имплантации механического протеза в раннем послеоперационном периоде в подгруппе пациентов с ЗАП КДО ЛЖ был несколько меньше, чем в группе без ЗАП. Фракция выброса левого желудочка также была несколько меньше в группе с выполнением ЗАП. Ударный объем левого желудочка также был несколько меньше в подгруппе с выполнением ЗАП (все без статистической значимости). Однако величины пикового и среднего градиентов давления на клапанах в группе с ЗАП были значительно ниже в подгруппе с ЗАП (статистически достоверно). Индекс ударного объема был несколько выше в подгруппе с ЗАП (без статистической значимости). Индекс ударного объема ЛЖ является показателем периферической перфузии тканей и органов. Он также оказался лучше в группе пациентов с выполнением ЗАП.

По индексу Rashimtoola S.H. мы получили большую его величину в группе пациентов с выполнением ЗАП в сравнении с группой без ЗАП. Это означает, что с выполнением ЗАП удалось имплантировать оптимальный размер протеза с хорошей и большой площадью эффективного проходного отверстия. Большой средний размер ЭПО, большая величина индекса Rashimtoola S.H. (1978) предполагают более низкие градиенты давления на клапанах. А зна-

чит, и значительно лучшую сократительную функцию миокарда левого желудочка, более полный регресс его гипертрофии, а также, возможно, более низкий уровень тромботических осложнений с клапанами в группе с выполненной ЗАП.

Показательны результаты сравнения пикового и среднего градиентов на механических протезах. Даже если бы эти показатели были равными в группах задней аортопластики и стандартного протезирования аортального клапана, то это уже означало бы оправданность процедуры ЗАП. В том смысле, что без нее был бы имплантирован протез меньшего размера, а градиенты на нем были бы значительно выше. В данной ситуации пиковый и средний градиенты при ЗАП были даже статистически достоверно ниже, что свидетельствует о правильности выбора процедуры расширения корня аорты. И доказывает ее показательность при узком корне аорты и правильно выполненный нами отбор пациентов.

### Заключение

Таким образом, выполнение задней аортопластики позволяет вместить больший размер протеза, что позволяет снизить систолическую нагрузку на левый желудочек. Достоверно меньшие значения градиентов на клапанах после ЗАП свидетельствуют о правильности применения процедуры расширения корня аорты и ее показательности пациентам с узким корнем аорты. В нашем опыте доля операций задней аортопластики при узком аортальном кольце (17–21 мм) и использовании механических протезов составила 28,2 %. Этот результат соответствует международным данным. С учетом того, что в течение 9 лет наблюдения ни одному из пациентов с ЗАП не пришлось репротезировать клапан, доля этих операций может считаться достоверной.

### Список литературы

- Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. 2021. Всероссийское научное общество кардиологов. Клинические рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца. Москва.
- Богачев-Прокофьев А.В., Сапегин А.В., Караськов А.М. 2017. Состояние и перспективы развития кардиохирургической помощи в Сибирском федеральном округе. Патология кровообращения и кардиохирургия. (4): 13–18. doi: 10.21688-1681-3472-2017-4-13-18
- Aitaliyev S., Rumbinaitė E., Mėlinytė-Ankudavičė K., Nekrošius R., Keturakis V., Benetis R. 2022. Early Outcomes of Patient-Prosthesis Mismatch Following Aortic Valve Replacement. *Perfusion*. Oct. 37(7): 692–699. doi:10.1177/02676591211023286.
- Allen K.B., Chhatriwalla A.K., Saxon J.T., Cohen D.J., Nguyen T.C., Webb J., Loyalka P., Bavry A.A., Rovin J.D., Whisenant B., Dvir D., Kennedy K.F., Thourani V., Lee R. 2019. Bioprosthetic Valve Fracture: Technical Insights from a Multicenter Study. *Bioprosthetic Valve Fracture Investigators*. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Nov;158(5): 1317–1328. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.073.
- Andronesi A.G., Camburu G., Diaconu C.C., Piuta L., Panaitescu E. 2022. Additional Prognostic Value of Tissue Doppler Evaluation in Patients with Aortic Stenosis and Left-Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Aortic Valve Replacement. *Medicina (Kaunas)*. Oct 7; 58(10): 1410. doi: 10.3390/medicina58101410.
- Bahlmann E., Einarsen E., Cramariuc D., Midtbø H., Mancusi C., Rossebø A., Willems S., Gerds E. 2021. Low Myocardial Energetic Efficiency is Associated with Increased Mortality in Aortic Stenosis. *Open Heart*. Aug; 8(2): e001720. doi: 10.1136/openhrt-2021-001720.
- Blasi S., Ravenni G., Celiento M., De Martino A., Milano A.D., Bortolotti U. 2020. Durability of the Mitroflow Pericardial Prosthesis; Influence of Patient-Prosthesis Mismatch and New Anticalcification Treatment. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*; 68: 131–40. Antunes M.J.. Aortic Root Enlargement, Again and Again. *The Thoracic and Cardiovascular surgeon*, 2021 Feb;161(2): e158-e159. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.10.143.
- Chan J., Dimagli A., Fudulu D.P., Sinha S., Narayan P., Dong T., Angelini G.D. 2023. Trend and Early Outcomes in Isolated Surgical Aortic Valve Replacement in the United Kingdom. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Jan 9; 9: 1077279. doi: 10.3389/fcvm.2022.1077279.



- León Del Pino, Ruíz Ortiz M., Delgado Ortega M., Sánchez Fernández J., Ferreiro Quero C., Durán Jiménez E., Romero Moreno M., Segura Saint-Gerons J., Ojeda Pineda S., Pan Álvarez-Ossorio M., Mesa Rubio D. 2019. Prosthesis-Patient Mismatch After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prevalence and Medium Term Prognostic Impact. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. May;35(5): 827–836. doi: 10.1007/s10554-018-01519-z.
- Fallon J.M., DeSimone J.P., Brennan J.M., Sean O'Brien, Dylan P. Thibault, Anthony W. DiScipio, Philippe Pibarot, Jeffrey P. Jacobs, David J. Malenka. 2018. The Incidence and Consequence of Prosthesis-Patient Mismatch after Surgical Aortic Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*. 106: 14–22. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.090
- Iqbal A., Panicker V.T., Karunakaran J. 2019. Patient Prosthesis Mismatch and its Impact on Left Ventricular Regression Following Aortic Valve Replacement in Aortic Stenosis Patients. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 35, 6–14. doi: 10.1007/s12055-018-0706-3
- Kindo M., Minh T.H., Perrier S., Petit-Eisenmann H., Bentz J., Cristinar M., Gharib Ajob, Collange O., Jean-Philippe Mazzucotelli. 2017. Impact of Prosthesispatient Mismatch on Early Haemodynamic Status after Aortic Valve Replacement. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 24: 48–54. doi: 10.1093/icvts/ivw303.
- Li S., Perry A.S. 2021. Optimal Threshold of Left Ventricular Ejection Fraction for Aortic Valve Replacement in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / AS. Perry, S. Li// *Journal of the American Heart Association* V 10, № 7. doi: 10.1161/JAHA.120.020252.
- Micali L.R., Algargoosh S., Parise O., Parise G., Matteucci F., de Jong M., Moula A.I., Tetta C., Gelsomino S. 2021. Patient Survival in Severe Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis after Aortic Valve Replacement or Conservative Management. *J. Card. Surg. Mar*; 36(3): 1030–1039. doi: 10.1111/jocs.15209.
- Nishimura Rick A., Catherine M. Otto, Robert O. Bonow, Blase A. Carabello, John P. Erwin 3rd, Federico Gentile, Hani Jneid, Eric V. Krieger, Michael Mack, Christopher McLeod, Patrick T O'Gara, Vera H. Rigolin, Thoralf M. Sundt 3rd, Annemarie Thompson, Christopher Toly; ACC/AHA Joint Committee Members; Patrick T. O'Gara, Joshua A. Beckman, Glenn N. Levine, Sana M. Al-Khatib, Anastasia Armbruster, Kim K. Birtcher, Joaquin Cigarroa, Anita Deswal, Dave L. Dixon, Lee A. Fleisher, Lisa de las Fuentes, Federico Gentile, Zachary D. Goldberger, Bulent Gorenek, Norrisa Haynes, Adrian F. Hernandez, Mark A. Hlatky, José A. Joglar, W. Schuyler Jones, Joseph E. Marine, Daniel Mark, Latha Palaniappan, Mariann R. Piano, Erica S. Spatz, Jacqueline Tamis-Holland, Duminda N. Wijeyesundera, Y. Joseph Woo 2020. AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*.135: e1159-95. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.002
- Pibarot P., Magne J., Leipsic J., Côté N., Blanke P., Thourani V.H., Hahn R. 2019. Imaging for Predicting and Assessing Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 12(1): 149–162. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.020
- Prendergast B., Vahanian A. 2021. The 2021 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease: A New Template for Heart Teams and Their Patients. *Cardiovasc. Res.* 2022 Jan 7; 118(1): e11-e13. doi: 10.1093/cvr/cvab362.
- Rashimtoola S.H. The Problem of Valve Prosthesis-Patient Mismatch. *Circulation*. 1978.58: 20–24. doi: 10.1161/01.cir.58.1.20
- Sá M.P., Zhigalov K., Cavalcanti L.R.P., Neto A.C.E., Rayol S.C., Weymann A., Ruhparwar A., Lima R.C. 2021. Impact of Aortic Annulus Enlargement on the Outcomes of Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *Seminars in thoracic and Cardiovascular Surgery* 33(2): 316–325. doi:10.1053/j.semtcvs.2020.06.046.
- Srimurugan B., Krishna N., Jose R., Gopal K., Varma P.K. 2022. Aortic Root Widening: "pro et contra". *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Apr; 38 (Suppl 1): 91–100. doi: 10.1007/s12055-020-01125-6.
- <http://www.medeng.ru/>;<https://www.medtronic.com/>;<https://www.onxlti.com/>;<https://www.cardiovascular.abott/>

## References

- Assotsiatsiya serdechno-sosudistyykh khirurgov Rossii. 2021. Vserossiyskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniy, diagnostike i lecheniyu klapannykh porokov serdtsa [Clinical Recommendations for the Management, Diagnosis and Treatment of Valvular Heart Defects]. Moscow.
- Bogachev-Prokofiev A.V., Karaskov A.M., Sapegin A.V. 2017. Sostoyanie i perspektivy razvitiya kardiokhirurgicheskoy pomoshchi v Sibirskom federal'nom okruge [Status and Prospects for the Development of Cardiac Surgical Care in the Siberian Federal District]. // *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. V. 21, No. 4.– P. 13–18. doi: 10.21688-1681-3472-2017-4-13-18
- Aitaliyev S., Rumbinaitė E., Mėlinytė-Ankudavičė K., Nekrošius R., Keturakis V., Benetis R. 2022. Early Outcomes of Patient-Prosthesis Mismatch Following Aortic Valve Replacement. *Perfusion*. Oct. 37(7): 692–699. doi:10.1177/02676591211023286.
- Allen K.B., Chhatrwalla A.K., Saxon J.T., Cohen D.J., Nguyen T.C., Webb J., Loyalka P., Bavry A.A., Rovin J.D., Whisenant B., Dvir D., Kennedy K.F., Thourani V., Lee R. 2019. Bioprosthetic Valve Fracture: Technical Insights from a Multicenter Study. *Bioprosthetic Valve Fracture Investigators*. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Nov;158(5): 1317–1328. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.073.
- Andronesi A.G., Camburu G., Diaconu C.C., Iliuta L., Panaitescu E. 2022. Additional Prognostic Value of Tissue Doppler Evaluation in Patients with Aortic Stenosis and Left-Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Aortic Valve Replacement. *Medicina (Kaunas)*. Oct 7; 58(10): 1410. doi: 10.3390/medicina58101410.
- Bahlmann E., Einarsen E., Cramariuc D., Midtbø H., Mancusi C., Rossebø A., Willems S., Gerds E. 2021. Low Myocardial Energetic Efficiency is Associated with Increased Mortality in Aortic Stenosis. *Open Heart*. Aug; 8(2): e001720. doi: 10.1136/openhrt-2021-001720.
- Blasi S., Ravenni G., Celiento M., De Martino A., Milano A.D., Bortolotti U. 2020. Durability of the Mitroflow Pericardial Prosthesis; Influence of Patient-Prosthesis Mismatch and New Anticalcification Treatment. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*; 68: 131–40. Antunes M.J.. Aortic Root Enlargement, Again and Again. *The Thoracic and Cardiovascular surgeon*, 2021 Feb;161(2): e158-e159. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.10.143.
- Chan J., Dimagli A., Fudulu D.P., Sinha S., Narayan P., Dong T., Angelini G.D. 2023. Trend and Early Outcomes in Isolated Surgical Aortic Valve Replacement in the United Kingdom. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Jan 9; 9: 1077279. doi: 10.3389/fcvm.2022.1077279.
- León Del Pino, Ruíz Ortiz M., Delgado Ortega M., Sánchez Fernández J., Ferreira Quero C., Durán Jiménez E., Romero Moreno M., Segura Saint-Gerons J., Ojeda Pineda S., Pan Álvarez-Ossorio M., Mesa Rubio D. 2019. Prosthesis-Patient Mismatch After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prevalence and Medium Term Prognostic Impact. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. May;35(5): 827–836. doi: 10.1007/s10554-018-01519-z.
- Fallon J.M., DeSimone J.P., Brennan J.M., Sean O'Brien, Dylan P. Thibault, Anthony W. DiScipio, Philippe Pibarot, Jeffrey P. Jacobs, David J. Malenka. 2018. The Incidence and Consequence of Prosthesis-Patient Mismatch after Surgical Aortic Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*. 106: 14–22. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.090
- Iqbal A., Panicker V.T., Karunakaran J. 2019. Patient Prosthesis Mismatch and its Impact on Left Ventricular Regression Following Aortic Valve Replacement in Aortic Stenosis Patients. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 35, 6–14. doi: 10.1007/s12055-018-0706-3
- Kindo M., Minh T.H., Perrier S., Petit-Eisenmann H., Bentz J., Cristinar M., Gharib Ajob, Collange O., Jean-Philippe Mazzucotelli. 2017. Impact of Prosthesispatient Mismatch on Early Haemodynamic Status after Aortic Valve Replacement. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 24: 48–54. doi: 10.1093/icvts/ivw303.
- Li S., Perry A.S. 2021. Optimal Threshold of Left Ventricular Ejection Fraction for Aortic Valve Replacement in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / AS. Perry, S. Li// *Journal of the American Heart Association* V 10, № 7. doi: 10.1161/JAHA.120.020252.
- Micali L.R., Algargoosh S., Parise O., Parise G., Matteucci F., de Jong M., Moula A.I., Tetta C., Gelsomino S. 2021. Patient Survival in Severe Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis after Aortic Valve Replacement or Conservative Management. *J. Card. Surg.* Mar; 36(3): 1030–1039. doi: 10.1111/jocs.15209.



- Nishimura Rick A., Catherine M. Otto, Robert O. Bonow, Blase A. Carabello, John P. Erwin 3rd, Federico Gentile, Hani Jneid, Eric V. Krieger, Michael Mack, Christopher McLeod, Patrick T O'Gara, Vera H. Rigolin, Thoralf M. Sundt 3rd, Annemarie Thompson, Christopher Toly; ACC/AHA Joint Committee Members; Patrick T. O'Gara, Joshua A. Beckman, Glenn N. Levine, Sana M. Al-Khatib, Anastasia Armbruster, Kim K. Birtcher, Joaquin Cigarroa, Anita Deswal, Dave L. Dixon, Lee A. Fleisher, Lisa de las Fuentes, Federico Gentile, Zachary D. Goldberger, Bulent Gorenek, Norrisa Haynes, Adrian F. Hernandez, Mark A. Hlatky, José A. Joglar, W. Schuyler Jones, Joseph E. Marine, Daniel Mark, Latha Palaniappan, Mariann R. Piano, Erica S. Spatz, Jacqueline Tamis-Holland, Duminda N. Wijesundera, Y. Joseph Woo 2020. AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*.135: e1159-95. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.002
- Pibarot P., Magne J., Leipsic J., Côté N., Blanke P., Thourani V.H., Hahn R. 2019. Imaging for Predicting and Assessing Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 12(1): 149–162. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.020
- Prendergast B., Vahanian A. 2021. The 2021 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease: A New Template for Heart Teams and Their Patients. *Cardiovasc. Res.* 2022 Jan 7; 118(1): e11-e13. doi: 10.1093/cvr/cvab362.
- Rashimtoola S.H. The Problem of Valve Prosthesis-Patient Mismatch. *Circulation*. 1978.58: 20–24. doi: 10.1161/01.cir.58.1.20
- Sá M.P., Zhigalov K., Cavalcanti L.R.P., Neto A.C.E., Rayol S.C., Weymann A., Ruhparwar A., Lima R.C. 2021. Impact of Aortic Annulus Enlargement on the Outcomes of Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *Seminars in thoracic and Cardiovascular Surgery* 33(2): 316–325. doi:10.1053/j.semctvs.2020.06.046.
- Srimurugan B., Krishna N., Jose R., Gopal K., Varma P.K. 2022. Aortic Root Widening: "pro et contra". *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Apr; 38 (Suppl 1): 91–100. doi: 10.1007/s12055-020-01125-6.
- <http://www.medeng.ru/>;<https://www.medtronic.com/>;<https://www.onxlti.com/>;[https://www.cardiovascular.abbott/](https://www.cardiovascularabbott/)

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 18.04.2024

Поступила после рецензирования 14.10.2024

Принята к публикации 17.10.2024

Received April 18, 2024

Revised October 14, 2024

Accepted October 17, 2024

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Сазоненков Максим Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, сердечно-сосудистый хирург, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0003-1989-7842](https://orcid.org/0000-0003-1989-7842)

**Татаринцев Андрей Михайлович**, аспирант, хирург, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0002-5396-5784](https://orcid.org/0000-0002-5396-5784)

**Maxim A. Sazonenkov**, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Cardiovascular Surgeon, St. Joseph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia

**Andrey M. Tatarintsev**, Postgraduate Student, Surgeon, St. Joseph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia



**Москалёв Андрей Сергеевич**, аспирант кафедры госпитальной хирургии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0002-0348-1503](https://orcid.org/0000-0002-0348-1503)

**Исмаев Хушбахтджон Хасанович**, аспирант кафедры госпитальной хирургии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0003-4335-5365](https://orcid.org/0000-0003-4335-5365)

**Клименко Людмила Сергеевна**, кардиолог, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород, Россия

 [ORCID: 0000-0001-7623-387X](https://orcid.org/0000-0001-7623-387X)

**Москалёва Дарья Дмитриевна**, аспирант кафедры факультетской терапии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

 [ORCID: 0009-0007-6743-3758](https://orcid.org/0009-0007-6743-3758)

**Andrey S. Moskalev**, Postgraduate Student at the Department of Hospital Surgery, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

**Khushbakhtdjon H. Ismatov**, Postgraduate Student at the Department of Hospital Surgery, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

**Ludmila S. Klimenko**, Cardiologist, St. Joseph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia

**Darya D. Moskaleva**, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia



УДК 616.61-039.74-071-07  
DOI 10.52575/2687-0940-2024-47-4-532-542  
Обзор литературы

## Острое повреждение почек при urgent хирургической патологии: диагностическая роль биомаркеров

Аксенов К.О. , Лобанов С.Л. , Аксенова Т.А. ,  
Лобанов Ю.С. , Щербак В.А. 

Читинская государственная медицинская академия,  
Россия, Забайкальский край, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а  
E-mail: [aks.kosta2009@mail.ru](mailto:aks.kosta2009@mail.ru)

**Аннотация.** Цель научного обзора – анализ современных представлений об остром повреждении почек (ОПП) при urgent хирургической патологии и роли липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), уромодулина и цистатина С в ранней доклинической диагностике данного осложнения. Литературный поиск проведен на электронных базах Pubmed, e-library, Cyberleninka и Google Scholar Search. Рассмотрены биохимические, патофизиологические процессы, происходящие в организме при ОПП. При хирургической патологии основным патофизиологическим механизмом ОПП является системная вазодилатация, сопровождающая синдром системного воспалительного ответа. В связи с этим наибольшее внимание исследователей привлекли биомаркеры NGAL, цистатин С и уромодулин. Согласно данным литературы, NGAL позволяет выявить нефротоксичность в более ранние сроки, что является важным для принятия своевременных клинических решений и адекватной коррекции терапии. Высокий уровень липокалина может служить потенциальным биомаркером не только для диагностики, но и для прогнозирования клинических исходов у пациентов с острой хирургической патологией. Уровень уромодулина перед хирургическим вмешательством, несмотря на исходную функцию почек, может служить важным фактором риска развития ОПП. Применение биомаркеров, рассматриваемых в статье, позволит практикующим хирургам диагностировать ОПП на доклиническом этапе и в ряде случаев профилактировать развитие данного состояния.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, хирургия, биомаркеры, NGAL, уромодулин, цистатин С

**Для цитирования:** Аксенов К.О., Лобанов С.Л., Аксенова Т.А., Лобанов Ю.С., Щербак В.А. 2024. Острое повреждение почек при urgent хирургической патологии: диагностическая роль биомаркеров. *Актуальные проблемы медицины*, 47(4): 532–542. DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-532-542

**Финансирование:** работа выполнена без внешних источников финансирования.

---

## Acute Kidney Injury in Urgent Surgical Pathology: The Diagnostic Role of Biomarkers

Konstantin O. Aksenov , Sergey L. Lobanov , Tatiana A. Aksenova ,  
Yurij S. Lobanov , Vladimir A. Shcherbak 

Chita State Medical Academy,  
39a Gorky St., Chita 672000, Transbaikal region, Russia  
E-mail: [aks.kosta2009@mail.ru](mailto:aks.kosta2009@mail.ru)

**Abstract.** The aim of this scientific review was to analyze current concepts of acute kidney injury (AKI) in urgent surgical pathology and the role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), uromodulin, and cystatin C in early preclinical diagnostics of this complication. A literature search was conducted

© Аксенов К.О., Лобанов С.Л., Аксенова Т.А., Лобанов Ю.С., Щербак В.А., 2024

on the electronic databases Pubmed, e-library, Cyberleninka, and Google Scholar Search. Biochemical and pathophysiological processes occurring in the body during AKI are considered. In surgical pathology, the main pathophysiological mechanism of AKI is systemic vasodilation accompanying systemic inflammatory response syndrome. In this regard, the greatest attention of researchers was attracted by the biomarkers NGAL, cystatin C, and uromodulin. According to the literature, NGAL allows to identify nephrotoxicity at an earlier stage, which is important for making timely clinical decisions and adequate correction of therapy. High lipocalin levels may serve as a potential biomarker not only for diagnosis but also for predicting clinical outcomes in patients with acute surgical pathology. Preoperative uromodulin levels, despite baseline renal function, may be an important risk factor for the development of AKI. The use of the biomarkers discussed in this article will allow practicing surgeons to diagnose AKI at the preclinical stage and, in some cases, prevent the development of this condition.

**Keywords:** acute kidney injury, surgery, biomarkers, NGAL, uromodulin, cystatin C

**For citation:** Aksenov K.O., Lobanov S.L., Aksenova T.A., Lobanov Yu.S., Shcherbak V.A. 2024. Acute Kidney Injury in Urgent Surgical Pathology: The Diagnostic Role of Biomarkers. *Challenges in Modern Medicine*, 47(4): 532–542 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-4-532-542

**Funding:** The work was carried out without external sources of funding.

---

---

## Введение

Ранняя диагностика острого повреждения почек (ОПП) является одной из самых важных и сложных проблем в современной медицине. Традиционно для оценки функции почек используется определение уровня креатинина и темпа диуреза, однако эти методы имеют низкую прогностическую способность [Вельков, 2019]. Исходя из этого, актуальной проблемой является поиск новых соединений, обладающих высокой прогностической значимостью в определении снижения функции почек [Морозова и др., 2019].

Целью данного научного обзора явился анализ современных представлений об остром повреждении почек (ОПП) при urgentной хирургической патологии и роли липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), уромодулина и цистатина С в ранней доклинической диагностике данного осложнения. Литературный поиск проведен на электронных базах медицинской литературы Pubmed, e-library, Cyberleninka и Google Scholar Search.

Согласно клиническим рекомендациям, под ОПП понимают патологическое состояние, которое развивается вследствие острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7 суток и характеризующееся быстрым (часы – дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности [Острое повреждение почек, 2020].

Развитие ОПП может быть обусловлено различными причинами, среди хирургической патологии основным патофизиологическим механизмом является системная вазодилатация, сопровождающая синдром системного воспалительного ответа. С современных позиций остро развившаяся почечная дисфункция при хирургической патологии может быть расценена как одно из проявлений сепсиса при данной патологии [Li et al., 2022]. Острый перитонит осложняет течение многих хирургических заболеваний, в том числе нередко развивается при остром аппендиците. Особенности течения перитонита, ишемия и эндогенная интоксикация, объем оперативного вмешательства и лекарственные препараты, назначаемые лечением в периоперационном периоде, могут явиться «преренальными» и «ренальными» повреждающими факторами, приводящими к развитию ОПП [Власов, Рязанцев, 2019].

В последние годы в литературе имеется достаточно большое количество публикаций о маркерах преклинической диагностики почечного повреждения, особое внимание исследователей привлекли Цистатин С, уромодулин и NGAL [Михайлова и др., 2021; Перепелица и др., 2022], в том числе в хирургической практике [Греков, 2021; Неймарк и др., 2023].



## NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов)

NGAL был впервые выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека, благодаря чему и получил свое название. Данный гликопротеин синтезируется в разных органах. Так, например, при стрессе NGAL может синтезироваться клетками почечных канальцев, иммунными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, клетками предстательной железы и эпителия респираторного и пищеварительного трактов. При развитии ОПП происходит интенсивный синтез NGAL в дистальном нефроне. Известно, что в восходящем колоне петли Генле и в собирательных трубках при остром повреждении в 1 000 раз повышается синтез мРНК, кодирующей NGAL [Kim et al., 2024].

Функцией NGAL при ОПП является стимуляция дифференцировки и структурной реорганизации поврежденных ренальных эпителиальных клеток. Выделяясь в мочу, липокалин способен связывать железо, необходимое для роста бактерий, оказывая тем самым бактериостатическое действие при инфекциях мочевого тракта [Вельков, 2019]. Кроме того, взаимодействуя с прогениторными клетками эпителия почечных канальцев, NGAL ускоряет их дифференцировку. При повреждении канальцев происходит значительный прирост экспрессии NGAL, таким образом его концентрация в сыворотке крови возрастает в 7–16 раз, в моче – в 25–100 раз. К функциям секретируемого гликопротеина относятся: стимуляция пролиферации и выживания клеток канальцев и антиинфекционное бактериостатическое действие [Frazier et al., 2019].

В ряде исследований показано, что повышение уровня NGAL происходит достоверно раньше увеличения креатинина и, следовательно, снижения СКФ и развития ОПП. Так, в исследовании, направленном на раннюю диагностику нефротоксичности, опосредованной цисплатином, нарастание уровня NGAL было отмечено у пациентов, у которых впоследствии нарастал уровень креатинина, что позволило предсказать снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин к 8-й неделе терапии с высокой чувствительностью и специфичностью [Гречухина и др., 2022].

В последние годы внимание исследователей направлено на изучение роли NGAL как предиктора развития ОПП при различных хирургических вмешательствах. Так, при анализе данных 50 пациентов, перенесших плановое или экстренное обширное хирургическое вмешательство на аорте с внутрибрюшным доступом, частота ОПП составила 36 %. Значения pNGAL у пациентов с ОПП и без ОПП соответственно составляли 221 [133–278] против 50 [50–90] нг/мл ( $p < 0,0001$ ), а значения креатинина – 115 [96–178] против 90 [72–99] мкмоль/л ( $p < 0,0008$ ). Диагностическая значимость pNGAL была значительно лучше, чем у креатинина ( $p = 0,039$ ) [Guerci et al., 2018]. Таким образом, данный маркер позволяет выявить нефротоксичность в более ранние сроки, что является важным для принятия своевременных клинических решений и адекватной коррекции терапии. Мониторинг уровня NGAL может помочь установить динамику состояния пациента и оценить эффективность проводимого лечения, инициируя его возможные изменения в ситуации нарастающего риска.

Сопоставимые результаты демонстрируют и некардиальные операции, при которых частота развития ОПП составляла 29,8 % в течение 48 часов после поступления в отделение интенсивной терапии. Среди 45 пациентов с ОПП 22, 14 и 9 были отнесены к 1, 2 и 3 стадиям ОПП соответственно. Уровень pNGAL через 0 и 6 часов увеличивался пропорционально тяжести ОПП (1 стадия –  $0,671 \pm 0,048$  и  $0,691 \pm 0,047$ ; 2 стадия –  $0,737 \pm 0,055$  и  $0,796 \pm 0,048$ ; 3 стадия –  $0,829 \pm 0,072$  и  $0,860 \pm 0,065$  соответственно) и при потребности в заместительной почечной терапии составил  $0,880 \pm 0,059$  и  $0,837 \pm 0,088$ ) [Shum et al., 2015].

На популяции взрослых пациентов, экстренно поступивших в отделение интенсивной терапии, показано, что повышение липокалина, связанного с желатиназой нейтрофилов плазмы, являлось ранним предиктором ОПП, данный маркер повышался за 48 часов до констатации критериев ОПП у пациентов (чувствительность составила 85 %, специфичность –

97 %) [Constantin et al., 2010]. В 2012–2014 гг. в Красноярске наблюдали пациентов с различными формами острого панкреатита, диабет и ренальная патология были критериями исключения. Концентрация липокалина в моче нарастала в зависимости от формы острого панкреатита и была максимальной у пациентов инфицированным панкреонекрозом с признаками ОПП, зафиксирована корреляционная связь высокой силы между уровнями креатинина крови и липокалина мочи [Винник и др., 2015]. Это позволяет судить, что уровень липокалина может служить потенциальным биомаркером не только для диагностики, но и для прогнозирования клинических исходов у пациентов с острым панкреатитом. Высокие значения данного маркера ассоциировались с более тяжелым течением заболевания, что подчеркивает его потенциальную ценность в клинической практике.

Исследования у пациентов с острым аппендицитом немногочисленны. В детской популяции 215 пациентов были разделены на 3 группы: перенесшие обширное амбулаторное хирургическое вмешательство ( $n = 63$ ), дети с нехирургической болью в животе, у которых был исключен диагноз аппендицита ( $n = 53$ ), и пациенты с подтвержденным диагнозом острый аппендицит ( $n = 99$ ), последняя группа разделена на осложненное и неосложненное течение заболевания. Концентрация NGAL, определенная с помощью иммуноферментного анализа сыворотки крови, составила 38,88 (27,15–48,04) нг/мл (группа 1), 51,84 (37,33–69,80) нг/мл (группа 2) и 65,06 (50,50–86,60) нг/мл (группа 3). При этом значимых различий в значениях NGAL в сыворотке крови между пациентами с неосложненным и осложненным течением аппендицита не было обнаружено [Montero et al., 2022].

### Уромодулин

Уромодулин (белок Тамма – Хорсфалла) экспрессируется исключительно в почках и является одним из основных протеинов мочи здорового человека [Then et al., 2021]. Предполагается, что он участвует в формировании почечных камней, развитии нефропатии при миеломной болезни, в местной иммунологической защите и модуляции системных иммунных реакций [Воробьев и др., 2019]. Скорость мочевой экскреции уромодулина коррелирует со СКФ, но механизмы этой взаимосвязи неизвестны, так как уромодулин в клубочках не фильтруется [Quaglia et al., 2020]. Уромодулин секретируется клетками эпителия восходящей части петли Генле в количестве 50–100 мг/сут [Tichy et al., 2023].

Снижение концентрации уромодулина в моче ассоциировано с более высоким риском прогрессирования повреждения канальцев любого генеза вплоть до развития терминальной почечной недостаточности [Попов и др., 2023]. Имеются данные о взаимосвязи уровня уромодулина со снижением функции почек и общей летальностью [Garimella et al., 2017].

В связи с этим было обращено внимание на высокую прогностическую значимость уромодулина в ранней диагностике канальцевой дисфункции любой этиологии, в том числе в urgentных ситуациях [Левицкая и др., 2023]. Применительно к хирургической практике большинство работ касалось изучения уромодулина при операциях на сердце. При urgentных операциях на сердце высокий уровень уромодулина в сыворотке крови явился хорошим прогностическим фактором отсутствия ОПП в послеоперационном периоде [Chojęta et al., 2020]. В проспективном обсервационном исследовании, включавшем 409 пациентов, перенесших оперативное вмешательство на сердце, показано, что снижение уромодулина мочи до операции ниже 20,7 мкг/мл было связано с более высоким риском ОПП (отношение шансов 3,24; 95 % доверительный интервал: 1,87–5,63,  $p < 0,001$ ), при этом зависимости от исходной функции почек не было выявлено [Zhang et al., 2022].

Периоперационное ОПП в абдоминальной хирургии связано со множеством причин, включая саму хирургическую процедуру, ишемически-реперфузионное повреждение и использование потенциальных нефротоксинов. Использование новых биомаркеров, включая уромодулин, для раннего выявления периоперационного ОПП представляется перспективным [Tomlinson et al., 2021].



Вместе с тем данные о роли уромодулина при операциях на органах брюшной полости и забрюшинного пространства ограничены. У 162 пациентов до и после операции по поводу кист почек концентрация уромодулина в моче в первые сутки повышалась в 4–5 раза, в крови, напротив, снижалась в 2–2,5 раза. Через трое суток после операции все показатели возвращались к исходным величинам. Исследователи также отметили, что при лапароскопическом доступе изменения уровня уромодулина носили более выраженный характер по сравнению с ретроперитонеоскопическим, что связали с большей степенью хирургической агрессии и давлением свыше 12 мм рт. ст., использованным для ретропневмоперитонеума [Лобанов и др., 2024].

Полученные данные подчеркивают, что уровень уромодулина перед хирургическим вмешательством, несмотря на исходную функцию почек, может служить важным фактором риска. Это открывает новые перспективы для индивидуализации предоперационной подготовки и повышения безопасности пациентов, особенно среди тех, кто подвержен высокому риску. Снижение уромодулина ниже критического порога может служить индикатором необходимости раннего мониторинга функции почек и внедрения превентивных мер.

### Цистатин С

Цистатин С – это негликозилированный белок с молекулярной массой 13,260 кДа, относящийся к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Ингибиторная активность белка заключается в блокировании активности протеиназ и тем самым остановке деградации внеклеточного матрикса, что необходимо для регуляции нормальных физиологических процессов. Особенностью цистатина С являются постоянная скорость синтеза его всеми ядродержащими клетками организма, беспрепятственная фильтрация в клубочках и полное выведение почками [Корабельников, Магомедалиев, 2023]. Скорость синтеза данного маркера практически не связана с полом, возрастом и весом пациента, его мышечной массой и не имеет выраженного суточного ритма. Скорость выведения цистатина С обусловлена состоянием почек и зависит от ренальных функций. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках, что ведет к повышению его уровня в крови [Pan et al., 2022].

Таким образом, исследование уровня цистатина С может использоваться для точного определения уровня СКФ вне зависимости от пола, возраста и веса пациента. Некоторые авторы полагают, что цистатин С позволяет отслеживать быстрые изменения СКФ при развитии ОПП и выявлять важный преклинический период снижения ренальной функции до того момента, когда он сможет быть диагностирован с помощью только креатинина и дает более точное приближение к реальным значениям СКФ. Из этого следует, что цистатин С является ценным маркером для ранней диагностики ОПП. Референтные уровни цистатина С в сыворотке крови: для мужчин 0,50–0,96 мг/л, для женщин – 0,57–0,96 мг/л [Вельков, 2019].

В хирургической практике широко изучена роль цистатина С в кардиальной хирургии, в том числе в педиатрической практике. В проспективном обсервационном исследовании детей младше 1 года, нуждающихся в искусственном кровообращении во время кардиохирургических операций, уровень цистатина С измеряли исходно, а также через 12, 24, 48 и 72 часа после начала искусственного кровообращения. В зависимости от развившегося ОПП данные младенцы были разделены на две группы, при этом ОПП возникло у 41,9 % (18) из 43 младенцев, включенных в исследование. Уровень цистатина С составлял  $0,97 \pm 0,28$  мг/л за период исследования и напрямую коррелировал с уровнем креатинина ( $R = 0,71$ ,  $p < 0,0001$ ). В группе детей с развившимся ОПП уровень цистатина С был выше, однако не демонстрировал статистической разницы в связи с большим размахом колебаний [Abadeer et al., 2023].

У взрослых при операциях на грудной аорте с умеренной гипотермической остановкой кровообращения измерения содержания [ТИМП-2]\*[IGFBP7] в моче и цистатина С в крови проводились в периоперационном периоде, в исследование включен 101 пациент. Предоперационные концентрации цистатина С ( $p < 0,001$ ) и сывороточного креатинина ( $p = 0,002$ ), а

также [TIMP-2]\*[IGFBP7] через 4 часа после операции ( $p = 0,020$ ) позволили прогнозировать послеоперационное ОПП. При этом прогностическая способность цистатина С превосходила сывороточный креатинин ( $p = 0,021$ ) [Pilarczyk et al., 2022].

В другом исследовании, проведенном в Турции, ОПП диагностировано у 42,1 % больных после операций на сердце с применением искусственного кровообращения. Исследователи констатировали значительное увеличение послеоперационных уровней CysC у пациентов с ОПП во время наблюдения по сравнению с пациентами, у которых ОПП не развилось ( $p < 0,001$ ), при этом другие биомаркеры показали меньшую диагностическую значимость [Saydam et al., 2018].

При вмешательствах на брюшной полости литературные данные о цистатине С ограничены. Так, при лапароскопической адреналэктомии цистатин С повышался совместно с креатинином и NGAL в моче в первый день, в течение месяца происходила нормализация показателей. Исследователи отметили преимущественное повышение маркера при заднем забрюшинном доступе, поэтому пациентам с высоким риском ОПП рекомендовали использование латерального трансперитонеального доступа [Kozłowski et al., 2019]. Другое исследование, проведенное у пациентов, перенесших плановую колэктомия, показало, что показатель диуреза в периоперационном периоде 0,2 мл/кг/ч не уступает стандартному целевому показателю 0,5 мл/кг/ч и приводит к значительной экономии жидкости при внутривенном введении. Данная безопасность была подтверждена уровнями липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой ( $p = 0,0011$ ), сывороточного цистатина С ( $p < 0,0001$ ), сывороточного креатинина ( $p = 0,0004$ ) и СКФ ( $p = 0,0003$ ) при их сравнении в обеих группах после операции [Puckett et al., 2017].

Следует отметить, что в 2023 году рабочей группой по прогнозированию течения хронической болезни почек на основе метаанализа, включавшего 27 503 140 человек из 114 глобальных когорт, наблюдавшихся с 1980 по 2021 гг., было отмечено, что определение СКФ на основании креатинина в сочетании с цистатином С помогало раньше выявлять неблагоприятными исходы для почек и сердечно-сосудистой системы [Writing Group, 2023].

Из этого можно сделать вывод, что Цистатин С зарекомендовал себя как перспективный биомаркер для прогнозирования риска (ОПП) как у детей, так и у взрослых. В проспективных исследованиях уровень цистатина С показал высокую корреляцию с уровнем креатинина и эффективно предсказывал развитие ОПП. Нельзя не отметить высокую значимость биомаркера для мониторинга функции почек после оперативных вмешательств.

## Выводы

Анализ литературных источников позволяет резюмировать, что при хирургической патологии основным патофизиологическим механизмом ОПП является системная вазодилатация, сопровождающаяся системным воспалением. При развитии ОПП происходит интенсивный синтез NGAL в дистальном нефроне. Скорость выведения цистатина С зависит от функции почек: при более тяжелой ренальной патологии выведение цистатина С замедляется и повышается его уровень в крови. Уромодулин экспрессируется исключительно в почках и является одним из основных протеинов мочи здорового человека.

Анализируя данные, представленные в статье, следует резюмировать, что острая хирургическая патология часто осложняется развитием ОПП. Использование липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, уромодулина и цистатина С у пациентов, которым угрожает развитие данного состояния, позволит диагностировать ОПП на ранних доклинических стадиях, в ряде случаев прогнозировать и профилактировать его развитие, что, несомненно, актуально в хирургической практике. Литературные данные о роли биомаркеров в развитии ОПП позволяют с уверенностью предсказать их большую диагностическую и прогностическую ценность при различной патологии, ведущей к почечному повреждению, однако в хирургической практике, особенно в разделе абдоминальной хирургии по различным



нозологиям, научные данные часто недостаточны либо отсутствуют, что свидетельствует о необходимости проведения научных исследований в данном направлении, их результаты, несомненно найдут применение на практике.

### Список литературы

- Вельков В.В. 2019. Сепсис и острое повреждение почек – дорога с двухсторонним движением: значения биомаркеров. Часть I. Медицинский алфавит. 1(4): 27–36. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-4\(379\)-27-36](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-4(379)-27-36).
- Винник Ю., Репина Е., Серова Е., Котловский А., Якименко А., Габриелян А., Репин А. 2015. Липокалин (NGAL) – маркер острого повреждения почек у больных острым панкреатитом. Врач. 2: 55–56.
- Власов А.П., Рязанцев В.Е. 2019. Особенности липидного обмена почек при остром перитоните. Современные проблемы науки и образования. 2: 101. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28616>
- Воробьев Е.А., Галкина О.В., Зубина И.М., Кучер А.Г. 2019. Ранние биомаркеры острого повреждения почек при остром коронарном синдроме Нефрология, 23(S): 47–48.
- Греков И.С. 2021. Биомаркеры кардиохирургически-ассоциированного острого повреждения почек. Вестник СурГУ. Медицина. 2021; 3 (49): 61–70. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-3-61-70>
- Гречухина К.С., Чеботарева Н.В., Жукова Л.Г., Дорофеев А.С., Краснова Т.Н. 2022. NGAL и KIM-1 – ранние мочевые биомаркеры нефротоксичности, опосредованной цисплатином: обсервационное исследование. Современная онкология. 24 (1): 119–124. doi: 10.26442/18151434.2022.1.201285
- Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О. 2023. Современные биомаркеры острого повреждения почек. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология, 16(1): 87–104. – doi 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.171.
- Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Гасанов М.З. 2023. Уромодулин – биологическая значимость и перспектива клинического применения. Архивъ внутренней медицины. 13(1): 5–13. doi: 10.20514/22266704-2023-13-1-5-13
- Лобанов Ю.С., Терешков П.П., Ушакова О.А., Шаповалов К.Г., Лобанов С.Л., Аксенов К.О., Лобанов Л.С. 2024. Динамика уромодулина при различных хирургических доступах к забрюшинному пространству. Сибирское медицинское обозрение. 1: 46–50. doi: 10.20333/250001362024-1-46-50
- Михайлова З.Д., Пивоваров Д.В., Румянцева С.М., Пивоварова А.Р. 2021. KIM-1 как биомаркер острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом и онкологическими заболеваниями. Клиническая нефрология, 13(1): 50–55. – doi 10.18565/nephrology.2021.1.50-55.
- Морозова О.Л., Ростовская В.В., Мальцева Л.Д., Морозова Н.С., Бадаева А.В., Макарова В.Д., Сейланова Н.Г. 2019. Диагностика острого повреждения почек с позиций молекулярной медицины. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 98 (5): 128–135. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-128-135
- Неймарк М.И., Буренкин А.А., Ельчанинова С.А., Раевских В.М., Райкин И.Д. 2023. Факторы риска, критерии и биомаркеры острого повреждения почек в периоперационном периоде. Вестник анестезиологии и реаниматологии, 20(5): 67–75. – doi 10.24884/2078-5658-2023-20-5-67-75
- Острое повреждение почек. Клинические рекомендации. 2020. 142 с.
- Перепелица С.А., Михайлова Л.В., Щербанев К.Г., Юнусова Ф.Г. 2022. Динамика биомаркеров воспаления у госпитализированных пациентов с острым повреждением почек при COVID-19. Клиническая нефрология, 14(2): 64–68. – doi 10.18565/nephrology.2022.2.64-68
- Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Сивак К.В., Перепелица В.В., Буненков Н.С., Лелявина Т.А., Садовникова А.В. 2023. Исследование тяжести острого повреждения почек с применением биомаркеров. University Therapeutic Journal, 5(3): 163.
- Abadeer M., Swartz M.F., Martin S.D., Groves A.M., Kent A.L., Schwartz G.J., Brophy P., Alfieris G.M., Cholette J.M. 2023. Using Serum Cystatin C to Predict Acute Kidney Injury Following Infant Cardiac Surgery. *Pediatr Cardiol*. 44(4): 855–866. doi: 10.1007/s00246-022-03080-y.
- Chojęta D., Koziół M.M., Targońska S., Smarz-Widelska I. 2020. Association of Uromodulin with Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 17(3): 160–164. doi: 10.5114/Kitp.2020.99081.

- Constantin J.-M., Futier E., Perbet S., Roszyk L., Lautrette A., Gillart T., Guerin R., Jabaudon M., Souweine B., Bazin J.-E., Sapin V. 2010. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin is an Early Marker of Acute Kidney Injury in Adult Critically ill Patients: A Prospective Study. *J. Crit. Care.* 25(1): 176.e1-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2009.05.010.
- Frazier K.S., Ryan A.M., Peterson R.A., Obert L.A. 2019. Kidney Pathology and Investigative Nephrotoxicology Strategies Across Species. *Semin Nephrol*, 39(2): 190–201. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.12.007.
- Garimella P.S., Katz R., Ix J.H., Fried L.F., Kritchevsky S.B., Devarajan P., Bennett M.R., Parikh C.R., Shlipak M.G., Harris T.B., Gutiérrez O.M., Sarnak M.J. 2017. Association of Urinary Uromodulin with Kidney Function Decline and Mortality: the Health ABC Study. *Clinical Nephrology.* 87(6): 278–286. DOI: 10.5414/ CN109005
- Guerci P., Claudot J.-L., Novy E., Settembre N., Lalot J.-M., Losser M.-R. 2018. Immediate Postoperative Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin to Predict Acute Kidney Injury after Major Open Abdominal Aortic Surgery: A Prospective Observational Study. *Observational Study Anaesth Crit. Care. Pain. Med.* 37(4): 327–334. doi: 10.1016/j.accpm.2017.09.006
- Kim M.J., Jeon D.S., Ahn Y., Byeon J., Lee D., Choi I.J. 2024. Systemic Reserve Dysfunction and Contrast-Associated Acute Kidney Injury Following Percutaneous Coronary Intervention. *PLoS One.* 19(3): e0299899. doi: 10.1371/journal.pone.0299899. eCollection 2024.
- Kozłowski T., Rydzewska-Rosolowska A., Myśliwiec J., Choromańska B., Wojskiewicz P., Dadan J., Łukaszewicz-Zajac M., Mroczo B., Myśliwiec P. 2019. The Impact of Laparoscopic Adrenalectomy on Renal Function. Results of a Prospective Randomised Clinical Trial. *Endokrynol. Pol.* 70(5): 409–416. doi: 10.5603/EP.a2019.0029.
- Li S., Ren S., Long L., Zhao H., Shen L. 2022. Discovery and Validation of TIMP-2 as an Effective Biomarker for Acute Kidney Injury in Sepsis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine,* 174(12):767–775. – doi 10.47056/0365-9615-2022-174-12-767-775.
- Montero J.A., Antona G., Pascual C.B., Anaut M.B., Briones R.R., Fernández-Celis A., Marcotegui A.R., López-Andrés N., Martín-Calvo N. 2022. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Diagnostic Tool in Pediatric Acute Appendicitis: A Prospective Validation Study. *Pediatr. Surg. Int.* 38(11): 1569–1576. doi: 10.1007/s00383-022-05197-w.
- Pan H.C., Yang S.Y., Chiou T.T., Shiao C.C., Wu C.H., Huang C.T., Wang T.J., Chen J.Y., Liao H.W., Chen S.Y., Huang T.M., Yang Y.F., Lin H.Y., Chan M.J., Sun C.Y., Chen Y.T., Chen Y.C., Wu V.C. 2022. Comparative Accuracy of Biomarkers for the Prediction of Hospital-Acquired Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care.* 12; 26(1): 349. doi: 10.1186/s13054-022-04223-6.
- Pilarczyk K., Panholzer B., Huenges K., Salem M., Jacob T., Cremer J., Haneya A. 2022. Prediction of Acute Kidney Injury by Cystatin C and [TIMP-2]\*[IGFBP7] after Thoracic Aortic Surgery with Moderate Hypothermic Circulatory Arrest. *J. Clin. Med.* 11(4): 1024. doi: 10.3390/jcm11041024.
- Puckett J.R., Pickering J.W., Palmer S.C., McCall J.L., Kluger M.T., De Zoysa J., Endre Z.H., Soop M. 2017. Low Versus Standard Urine Output Targets in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Surg.* 265(5): 874–881. doi: 10.1097/SLA.0000000000002044.
- Quaglia M., Merlotti G., Guglielmetti G., Castellano G., Cantaluppi V. 2020 Recent Advances on Biomarkers of Early and Late Kidney Graft Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 29; 21(15): 5404. doi: 10.3390/ijms21155404.
- Saydam O., Türkmen E., Portakal O., Arıcı M., Doğan R., Demircin M., Paşaoğlu İ., Yılmaz M. 2018. Emerging Biomarker for Predicting Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: Cystatin C. *Turk. J. Med. Sci.* 12; 48(6): 1096–1103. doi: 10.3906/sag-1704-96
- Shum H.-P., Leung N. Y.-W., Chang L.-L., Tam O.-Y., Kwan A. M.-C., Chan K.-C., Yan W.-W., Chan T.M. 2015. Predictive Value of Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Acute Kidney Injury in Intensive Care Unit Patients after Major Non-Cardiac Surgery. *Nephrology (Carlton)* 20(5): 375–82. doi: 10.1111/nep.12400.
- Then C., Then H.L., Lechner A., Thorand B., Meisinger C., Heier M. 2021. Serum Uromodulin and Decline of Kidney Function in Older Participants of the Population-Based KORA F4/FF4 study. *Clinical Kidney Journal.* 2021; 14(1): 205–211. doi: 10.1093/ckj/sfaa032.
- Tichy J., Pajenda S., Bernardi M.H., Wagner L., Ryz S., Aiad M., Gerges D., Schmidt A., Lassnigg A., Herkner H., Winnicki W. 2023. Urinary Collectrin as Promising Biomarker for Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Biomedicines,* 11(12): 3244. doi: 10.3390/biomedicines11123244



- Tomlinson A., Bullman L., Singh R., Forni L.G. Perioperative Acute Kidney Injury Following Major Abdominal Surgery. 2021. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. 2; 82(3): 1–9. doi: 10.12968/hmed.2020.0661.
- Writing Group for the CKD Prognosis Consortium; 2023 Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA*. 330(13): 1266–1277. doi: 10.1001/jama.2023.17002.
- Zhang H., Lang H., Ma M., Yu M., Chai H., Hu Y., Chen W., Chen X. 2022. Decreased Preoperative Urinary Uromodulin as a Predictor of Acute Kidney Injury and Perioperative Kidney Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *Clin. Chim. Acta*. 530: 1–7. doi: 10.1016/j.cca.2022.02.008.

## References

- Velkov V.V. 2019. Sepsis and Acute Kidney Injury as Two-Way Street: Values of Biomarkers. *Medical alphabet*. 1(4): 27–36 (in Russian). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-4\(379\)-27-36](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-4(379)-27-36)
- Vinnik Yu., Repina E., Serova E., Kotlovsky A., Yakimenko A., Gabrielyan A., Repin A. Lipocalin (NGAL) is a Marker for Acute Kidney Injury in Patient with Acute Pancreatitis. *Vrach*. 2: 55–56. (in Russian).
- Vlasov A.P., Ryazantsev V.E. 2019. Features of Lipid Metabolism of the Kidneys in Acute Peritonitis. *Modern Problems of Science and Education*. 2: 101 (in Russian). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28616>
- Vorobyev E., Galkina O., Zubina I., Kucher A. Early Biomarkers of Acute Kidney Injury in Acute Coronary Syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23 (supplement 1): 47 (in Russian). doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-44-54
- Grekov I.S. 2021 Biomarkers of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2021; 3 (49): 61–70 (in Russian). <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2021-3-61-70>
- Grechukhina K.S., Chebotareva N.V., Zhukova L.G., Dorofeev A.S., Krasnova T.N. 2022. NGAL and KIM-1 – Early Urinary Biomarkers of Nephrotoxicity Mediated by Cisplatin: Observational Study. *Journal of Modern Oncology*. 24 (1): 119–124. doi: 10.26442/18151434.2022.1.201285 (in Russian).
- Korabelnikov D.I., Magomedaliev M.O. Modern Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16(1): 87–104 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.171>
- Leviczkaya E.S., Batyushin M.M., Gasanov M.Z. 2023 Ugomodulin – Biological Significance and Prospects for Clinical Use. *Arxiv Internal Mediciny*. 13(1): 5–13 (in Russian). doi: 10.20514/22266704-2023-13-1-5-13
- Lobanov Yu.S., Tereshkov P.P., Ushakova O.A., Shapovalov K.G., Lobanov S.L., Aksenov K.O., Lobanov L.S. 2024. Dynamics of Uromodulin in Different Surgical Approaches to the Retroperitoneal Space. *Siberian Medical Review*. 1: 46–50 (in Russian). doi: 10.20333/25000136-2024-1-46-50
- Mikhailova Z.D., Pivovarov D.V., Rumyantseva S.M., Pivovarova A.R. 2021. KIM-1 as a Biomarker of Acute Kidney Injury in Patients with Acute Coronary Syndrome and Cancer. *Clinical Nephrology*, 13(1): 50–55. – doi 10.18565/nephrology.2021.1.50-55 (in Russian).
- Morozova O.L., Rostovskaya V.V., Maltseva L.D., N.S. Morozova N.S., Badayeva A.V., Makarova V.D., Seylanova N.G. 2019. Diagnosis of Acute Kidney Damage from the Perspective of Molecular Medicine. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 98(5): 128–135. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-128-135 (in Russian).
- Neimark M.I., Burenkin A.A., Elchaninova S.E., Raevsky V.M., Raikin I.D. Risk Factors, Criteria and Biomarkers of Acute Kidney Injury in the Perioperative Period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023; 20(5): 67–75 (in Russian). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-5-67-75>
- Acute Kidney Injury. *Clinical Guidelines*. 2020. 142 p.
- Perepelitsa S.A., Mikhailova L.V., Shcherbanev K.G., Yunusova F.G. 2022. Dynamics of Inflammatory Biomarkers in Hospitalized Patients with Acute Kidney Injury Due to COVID-19. *Clinical Nephrology*, 14(2): 64–68. – doi 10.18565/nephrology.2022.2.64-68 (in Russian).
- Popov S.V., Guseinov R.G., Sivak K.V., Perepelitsa V.V., Bunenkov N.S., Lelyavina T.A., Sadovnikova A.V. 2023. Investigating the Severity of Acute Kidney Injury Using Biomarkers. *University Therapeutic Journal*, 5(3): 163 (in Russian).
- Abadeer M., Swartz M.F., Martin S.D., Groves A.M., Kent A.L., Schwartz G.J., Brophy P., Alfieri G.M., Cholette J.M. 2023. Using Serum Cystatin C to Predict Acute Kidney Injury Following Infant Cardiac Surgery. *Pediatr Cardiol*. 44(4): 855–866. doi: 10.1007/s00246-022-03080-y.

- Chojęta D., Koziol M.M., Targońska S., Smarz-Widelska I. 2020. Association of Uromodulin with Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 17(3): 160–164. doi: 10.5114/Kitp.2020.99081.
- Constantin J.-M., Futier E., Perbet S., Roszyk L., Lautrette A., Gillart T., Guerin R., Jabaudon M., Souweine B., Bazin J.-E., Sapin V. 2010. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin is an Early Marker of Acute Kidney Injury in Adult Critically ill Patients: A Prospective Study. *J. Crit. Care.* 25(1): 176.e1-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2009.05.010.
- Frazier K.S., Ryan A.M., Peterson R.A., Obert L.A. 2019. Kidney Pathology and Investigative Nephrotoxicology Strategies Across Species. *Semin Nephrol.* 39(2): 190–201. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.12.007.
- Garimella P.S., Katz R., Ix J.H., Fried L.F., Kritchevsky S.B., Devarajan P., Bennett M.R., Parikh C.R., Shlipak M.G., Harris T.B., Gutiérrez O.M., Sarnak M.J. 2017. Association of Urinary Uromodulin with Kidney Function Decline and Mortality: the Health ABC Study. *Clinical Nephrology.* 87(6): 278–286. DOI; 10.5414/ CN109005
- Guerci P., Claudot J.-L., Novy E., Settembre N., Lalot J.-M., Losser M.-R. 2018. Immediate Postoperative Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin to Predict Acute Kidney Injury after Major Open Abdominal Aortic Surgery: A Prospective Observational Study. *Observational Study Anaesth Crit. Care. Pain. Med.* 37(4): 327–334. doi: 10.1016/j.accpm.2017.09.006
- Kim M.J., Jeon D.S., Ahn Y., Byeon J., Lee D., Choi I.J. 2024. Systemic Reserve Dysfunction and Contrast-Associated Acute Kidney Injury Following Percutaneous Coronary Intervention. *PLoS One.* 19(3): e0299899. doi: 10.1371/journal.pone.0299899. eCollection 2024.
- Kozłowski T., Rydzewska-Rosolowska A., Myśliwiec J., Choromańska B., Wojskiewicz P., Dadan J., Łukaszewicz-Zajac M., Mroczo B., Myśliwiec P. 2019. The Impact of Laparoscopic Adrenalectomy on Renal Function. Results of a Prospective Randomised Clinical Trial. *Endokrynol. Pol.* 70(5): 409–416. doi: 10.5603/EP.a2019.0029.
- Li S., Ren S., Long L., Zhao H., Shen L. 2022. Discovery and Validation of TIMP-2 as an Effective Biomarker for Acute Kidney Injury in Sepsis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 174(12):767–775. – doi 10.47056/0365-9615-2022-174-12-767-775.
- Montero J.A., Antona G., Pascual C.B., Anaut M.B., Briones R.R., Fernández-Celis A., Marcotegui A.R., López-Andrés N., Martín-Calvo N. 2022. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Diagnostic Tool in Pediatric Acute Appendicitis: A Prospective Validation Study. *Pediatr. Surg. Int.* 38(11): 1569–1576. doi: 10.1007/s00383-022-05197-w.
- Pan H.C., Yang S.Y., Chiou T.T., Shiao C.C., Wu C.H., Huang C.T., Wang T.J., Chen J.Y., Liao H.W., Chen S.Y., Huang T.M., Yang Y.F., Lin H.Y., Chan M.J., Sun C.Y., Chen Y.T., Chen Y.C., Wu V.C. 2022. Comparative Accuracy of Biomarkers for the Prediction of Hospital-Acquired Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care.* 12; 26(1): 349. doi: 10.1186/s13054-022-04223-6.
- Pilarczyk K., Panholzer B., Huenges K., Salem M., Jacob T., Cremer J., Haneya A. 2022. Prediction of Acute Kidney Injury by Cystatin C and [TIMP-2]\*[IGFBP7] after Thoracic Aortic Surgery with Moderate Hypothermic Circulatory Arrest. *J. Clin. Med.* 11(4): 1024. doi: 10.3390/jcm11041024.
- Puckett J.R., Pickering J.W., Palmer S.C., McCall J.L., Kluger M.T., De Zoysa J., Endre Z.H., Soop M. 2017. Low Versus Standard Urine Output Targets in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Surg.* 265(5): 874–881. doi: 10.1097/SLA.0000000000002044.
- Quaglia M., Merlotti G., Guglielmetti G., Castellano G., Cantaluppi V. 2020 Recent Advances on Biomarkers of Early and Late Kidney Graft Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 29; 21(15): 5404. doi: 10.3390/ijms21155404.
- Saydam O., Türkmen E., Portakal O., Arıcı M., Doğan R., Demircin M., Paşaoğlu İ., Yılmaz M. 2018. Emerging Biomarker for Predicting Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: Cystatin C. *Turk. J. Med. Sci.* 12; 48(6): 1096–1103. doi: 10.3906/sag-1704-96
- Shum H.-P., Leung N. Y.-W., Chang L.-L., Tam O.-Y., Kwan A. M.-C., Chan K.-C., Yan W.-W., Chan T.M. 2015. Predictive Value of Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Acute Kidney Injury in Intensive Care Unit Patients after Major Non-Cardiac Surgery. *Nephrology (Carlton)* 20(5): 375–82. doi: 10.1111/nep.12400.
- Then C., Then H.L., Lechner A., Thorand B., Meisinger C., Heier M. 2021. Serum Uromodulin and Decline of Kidney Function in Older Participants of the Population-Based KORA F4/FF4 study. *Clinical Kidney Journal.* 2021; 14(1): 205–211. doi: 10.1093/ckj/sfaa032.



- Tichy J., Pajenda S., Bernardi M.H., Wagner L., Ryz S., Aiad M., Gerges D., Schmidt A., Lassnigg A., Herkner H., Winnicki W. 2023. Urinary Collectrin as Promising Biomarker for Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Biomedicines*, 11(12): 3244. doi: 10.3390/biomedicines11123244
- Tomlinson A., Bullman L., Singh R., Forni L.G. Perioperative Acute Kidney Injury Following Major Abdominal Surgery. 2021. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. 2; 82(3): 1–9. doi: 10.12968/hmed.2020.0661.
- Writing Group for the CKD Prognosis Consortium; 2023 Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA*. 330(13): 1266–1277. doi: 10.1001/jama.2023.17002.
- Zhang H., Lang H., Ma M., Yu M., Chai H., Hu Y., Chen W., Chen X. 2022. Decreased Preoperative Urinary Uromodulin as a Predictor of Acute Kidney Injury and Perioperative Kidney Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *Clin. Chim. Acta*. 530: 1–7. doi: 10.1016/j.cca.2022.02.008.

**Конфликт интересов:** о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

**Conflict of interest:** no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 25.05.2024

Поступила после рецензирования 15.10.2024

Принята к публикации 18.11.2024

Received May 25, 2024

Revised October 15, 2024

Accepted November 18, 2024

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Аксенов Константин Олегович**, аспирант кафедры факультетской хирургии и урологии, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

 [ORCID: 0000-0001-5101-462X](https://orcid.org/0000-0001-5101-462X)

**Лобанов Сергей Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии и урологии, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

 [ORCID: 0000-0003-1665-3754](https://orcid.org/0000-0003-1665-3754)

**Аксенова Татьяна Александровна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

 [ORCID: 0000-0003-4957-5908](https://orcid.org/0000-0003-4957-5908)

**Лобанов Юрий Сергеевич**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской хирургии и урологии, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

 [ORCID: 0000-0002-9398-1447](https://orcid.org/0000-0002-9398-1447)

**Щербак Владимир Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия

 [ORCID: 0000-0002-2032-7612](https://orcid.org/0000-0002-2032-7612)

**Konstantin O. Aksenov**, Postgraduate Student of the Department of Faculty Surgery and Urology, Chita State Medical Academy, Chita, Russia

**Sergey L. Lobanov**, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Urology, Chita State Medical Academy, Chita, Russia

**Tatiana A. Aksenova**, Doctor of Sciences in Medicine, Associate Professor, Professor of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Chita State Medical Academy, Chita, Russia

**Yuri S. Lobanov**, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery and Urology, Chita State Medical Academy, Chita, Russia

**Vladimir A. Shcherbak**, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of Pediatric Department of Postgraduate Training, Chita State Medical Academy, Chita, Russia