

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

52 (1) • 2024

Сравнение эффективности кровяной кардиоплегии по del Nido и фармакоолодовой кристаллоидной кардиоплегии в защите миокарда при коррекции дефекта межжелудочковой перегородки у детей первого года жизни: проспективное рандомизированное исследование

Клинические маркеры когнитивных нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, находящихся на диспансерном наблюдении: поперечное исследование

Биомаркеры оценки результатов полихимиотерапии больных аденокарциномой простаты на основании исследования стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии

Текстурный анализ данных компьютерно-томографических исследований при светлоклеточном почечно-клеточном раке: воспроизводимость результатов методов 2D- и 3D-сегментации

Эластография сдвиговой волной тромбов глубоких вен нижних конечностей при осложнении тромбозом легочной артерии: ROC-анализ

Умеренная гиперпролактинемия в клинической практике: диагностические «ловушки» и терапевтическая тактика

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 52 • № 1 • 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Лазарьков П.В., Орехова Е.Н., Хлынова О.В.

Сравнение эффективности кровяной кардиоopleгии по del Nido и фармакохолодовой кристаллоидной кардиоopleгии в защите миокарда при коррекции дефекта межжелудочковой перегородки у детей первого года жизни: проспективное рандомизированное исследование 1

Акрамова Э.Г., Капустина Е.П.

Эластография сдвиговой волной тромбов глубоких вен нижних конечностей при осложнении тромбозом легочной артерии: ROC-анализ 10

Великанова Л.И., Ворохобина Н.В.,

Калугина В.В., Шафигуллина З.Р., Малеваная Е.В., Стрельникова Е.Г., Бохан В.Ю.

Биомаркеры оценки результатов полихимиотерапии больных аденокарциномой простаты на основании исследования стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии 17

Хромова С.В., Кармазановский Г.Г., Карельская Н.А., Груздев И.С.

Текстурный анализ данных компьютерно-томографических исследований при светлоклеточном почечно-клеточном раке: воспроизводимость результатов методов 2D- и 3D-сегментации 25

Ефремова О.А., Дудченко О.В.,

Камышиникова Л.А., Проскокова Т.Н., Болховитина О.А., Лысенко Е.В.

Клинические маркеры когнитивных нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, находящихся на диспансерном наблюдении: поперечное исследование 35

Обзор

Иловайская И.А., Кручинина Е.В.

Умеренная гиперпролактинемия в клинической практике: диагностические «ловушки» и терапевтическая тактика 45

Журнал индексируется в Scopus (<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>), входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2024 ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, Категория 1 (Перечень ВАК, К1).

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах клинической медицины», распространяются по Лицензии «С указанием авторства – некоммерческая» – Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе читать, скачивать, копировать, делиться (распространять на любом носителе и в любом формате) и адаптировать материалы статьи (перерабатывать, видоизменять, создавать новые произведения) при соблюдении следующих условий: оформление ссылки на оригинальную публикацию в журнале «Альманах клинической медицины», указание на внесение изменений (в случае адаптации), использование исключительно в некоммерческих целях. По вопросам репринтов и коммерческого использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 52 • Number 1 • 2024

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Bruce H.R. Wolffenbittel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

P.V. Lazarkov, E.N. Orekhova, O.V. Khlynova

Del Nido versus cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during ventricular septal defect repair in children under one year of age: a prospective randomized trial 1

E.G. Akramova, E.P. Kapustina

Shear wave elastography values of thrombus in patients with lower extremity deep vein thrombosis for pulmonary embolism detection: the ROC analysis 10

L.I. Velikanova, N.V. Vorokhobina, V.V. Kalugina, Z.R. Shafigullina, E.V. Malevanaya, E.G. Strelnikova, V.Yu. Bokhyan

Biomarkers for assessment of the polychemotherapy results in patients with adrenocortical cancer based on gas chromatography-mass spectrometry studies of urine steroid profiles 17

S.V. Khromova, G.G. Karmazanovsky, N.A. Karelskaya, I.S. Gruzdev

The texture analysis of computed tomography studies in clear cell renal cell carcinoma: reproducibility of 2D and 3D segmentation 25

O.A. Efremova, O.V. Dudchenko, L.A. Kamyshnikova, T.N. Proskokova, O.A. Bolkhovitina, E.V. Lysenko

Clinical markers of cognitive impairment in patients with chronic heart failure of ischemic origin during out-patient regular follow-up: a cross-sectional study 35

Review Article

I.A. Ilovayskaya, E.V. Kruchinina

Mild hyperprolactinemia in clinical practice: the diagnostic “traps” and treatment strategy 45

The Almanac of Clinical Medicine journal is indexed by **Scopus** (<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>), **Russian Science Citation Index (RSCI)**

© 2024 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access journal which means that everybody can read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles in accordance with Creative Commons Attribution – NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI, 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Сравнение эффективности кровяной кардиоплегии по del Nido и фармакохолодовой кристаллоидной кардиоплегии в защите миокарда при коррекции дефекта межжелудочковой перегородки у детей первого года жизни: проспективное рандомизированное исследование

Лазарьков П.В.^{1,2} • Орехова Е.Н.¹ • Хлынова О.В.¹

Обоснование. Выбор стратегии защиты миокарда при операциях с использованием искусственного кровообращения и остановки сердца у детей не регламентирован клиническими рекомендациями в связи с недостаточностью данных, полученных в ходе клинических исследований. Нерешенным остается и вопрос методов оценки миокардиального повреждения.

Цель – оценить частоту и особенности развития синдрома интраоперационного миокардиального повреждения у детей первого года жизни с дефектом межжелудочковой перегородки в зависимости от кардиоплегической стратегии.

Материал и методы. В рамках одноцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования сравнивались две стратегии кардиоплегии при хирургическом закрытии дефекта межжелудочковой перегородки у детей в возрасте от 1 до 12 месяцев: кровяная кардиоплегия по del Nido ($n = 102$) и фармакохолодовая кристаллоидная кардиоплегия раствором Кустодиол ($n = 102$). В качестве первичной конечной точки использовали повышение концентрации в плазме крови высокочувствительного тропонина I через 6 часов после операции более чем в 10 раз от верхней границы нормы, сохраняющееся через 24 часа. Вторичная комбинированная конечная точка – верификация миокардиального повреждения: стойкое повышение уровня тропонина I более чем в 10 раз от верхней границы нормы, сохраняющееся через 6 и 24 часа

и сопровождающееся появлением патологических зубцов Q, остро возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса, изменения конечной части желудочкового комплекса на электрокардиограмме в виде элевации сегмента ST > 1 мм или депрессии сегмента ST > 1 мм более чем в 2 смежных отведениях, снижение глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS) при эхокардиографии на 50% от исходного значения через 6 часов после операции.

Результаты. У 53 из 204 (26%) пациентов повышение тропонина I сохранялось через сутки после операции, сопровождалось изменениями на электрокардиограмме, изменениями параметров продольной механики левого желудочка и в ряде случаев требовало большей инотропной поддержки. К концу первых послеоперационных суток параметр GLS показал более негативную динамику в группе «Кустодиол» по сравнению с группой “del Nido” (Me [Q1; Q3]: -10 [-14,1; -6,27] против -14,8 [-16,5; -10]%; $p < 0,0001$), как и скорость деформации (GSR) миокарда левого желудочка (-0,71 [-0,9; -0,52] с⁻¹ в группе “del Nido” и -0,57 [-0,760; -0,44] с⁻¹ в группе «Кустодиол»; $p = 0,0049$). Первичной конечной точки исследования достигли 21 (20,6%) пациент в группе “del Nido” и 55 (53,9%) пациентов в группе «Кустодиол» ($p = 0,032$), комбинированной конечной точки – 19 (18,6%) и 34 (33,3%) пациента соответственно ($p = 0,049$, $\chi^2 = 3,875$, DF = 1, $\phi = 0,191$).

Заключение. Использование кровяной кардиоплегии по del Nido по сравнению с фармакохолодовой кристаллоидной кардиоплегией (Кустодиол) имеет преимущества в отношении профилактики интраоперационного миокардиального повреждения и минимизации степени его тяжести. При оценке миокардиального повреждения наряду с повышением уровня тропонина I информативны такие эхокардиографические показатели, как GLS и GSR.

Ключевые слова: кровяная кардиоплегия по del Nido, фармакохолодовая кристаллоидная кардиоплегия, Кустодиол, миокардиальное повреждение, дефект межжелудочковой перегородки, тропонин I, глобальная продольная деформация левого желудочка, дети

Для цитирования: Лазарьков П.В., Орехова Е.Н., Хлынова О.В. Сравнение эффективности кровяной кардиоплегии по del Nido и фармакохолодовой кристаллоидной кардиоплегии в защите миокарда при коррекции дефекта межжелудочковой перегородки у детей первого года жизни: проспективное рандомизированное исследование. Альманах клинической медицины. 2024;52(1):1–9. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-001.

Поступила 09.01.2024; доработана 14.02.2024; принята к публикации 20.02.2024; опубликована онлайн 27.02.2024



Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – самый распространенный врожденный порок сердца, нуждающийся в хирургическом лечении. Для закрытия ДМЖП часто требуется применение искусственного кровообращения и остановки сердца, поэтому обеспечение адекватной защиты миокарда во время операции – значимый фактор, влияющий как на непосредственные, так и на отдаленные результаты коррекции порока [1–4].

Выбор стратегии защиты миокарда при операциях с использованием искусственного кровообращения и остановки сердца у детей не регламентирован клиническими рекомендациями в связи с недостаточностью данных, полученных в ходе клинических исследований.

Несмотря на постоянный поиск новых методик интраоперационной защиты миокарда и усовершенствование имеющихся, использование любого из вариантов кардиopleгии сопряжено с повышением кардиоспецифических ферментов и развитием миокардиальной дисфункции разной степени [5]. В литературе критериями оценки эффективности кардиopleгических стратегий служат в основном динамика биохимических маркеров миокардиального повреждения, длительность пребывания в отделениях реанимации и потребность в инотропной поддержке. При этом отсутствуют данные о связи повышения тропонина с электрокардиографической (ЭКГ) и эхокардиографической (ЭхоКГ) динамикой как проявлением миокардиального повреждения [6–11].

Цель нашего исследования – оценить частоту и особенности интраоперационного миокардиального повреждения у детей первого года жизни с ДМЖП в зависимости от кардиopleгической стратегии.

Материал и методы

На базе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Минздрава России (г. Пермь) проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование с оценкой эффективности интраоперационной миокардиальной протекции у детей первого года жизни с перимембранозным ДМЖП при применении препарата Кустодиол и тепловой кровяной кардиopleгии по del Nido. Протокол научной работы и форма информированного согласия одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 3 от 10.02.2015). Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от законных представителей пациентов.

Лазарьков Петр Владимирович – аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии лечебного факультета¹; врач сердечно-сосудистый хирург²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7165-9134>

✉ 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация. E-mail: pvlazarkov@gmail.com

Орехова Екатерина Николаевна – д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-8771>. E-mail: ekaterinaorehova@rambler.ru

Хлынова Ольга Витальевна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>. E-mail: olgakhlynova@mail.ru

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Минздрава России (г. Пермь); 614013, Пермский край, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, 35, Российская Федерация

Критерии включения: дети в возрасте от 1 до 12 месяцев; первичная радикальная коррекция изолированного перимембранозного нерестриктивного ДМЖП с соотношением легочного к системному кровотоку (Qp/Qs) более 1,5/1; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону более 55%; уровень высокочувствительного тропонина I (hs-TnI) $\leq 0,034$ нг/мл; отсутствие изменений на ЭКГ, характерных для ишемии миокарда; отсутствие сопутствующей патологии и генетически детерминированных синдромов; информированное согласие на участие в исследовании, полученное от законных представителей пациентов.

Критерии невключения: предшествующий паллиативный этап коррекции (суживание легочной артерии); другие врожденные пороки сердца, регистрация аортальной или трикуспидальной регургитации более I степени; масса тела при рождении менее 2 кг; преждевременные роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 37 полных недель; отсутствие согласия законных представителей несовершеннолетнего на участие в исследовании.

В процессе работы мы оценивали первичную конечную точку – повышение уровня тропонина I (hs-TnI) через 6 часов после операции более чем в 10 раз от верхней границы нормы, сохраняющееся через 24 часа [1, 12], и вторичную комбинированную конечную точку – верификацию синдрома миокардиального повреждения. Критериями синдрома миокардиального повреждения считались следующие показатели: стойкое повышение уровня тропонина I более чем в 10 раз от верхней границы нормы, сохраняющееся через 6 и 24 часа и сопровождающееся появлением патологических зубцов Q, остро возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ в виде элевации сегмента ST > 1 мм или депрессии сегмента ST > 1 мм более чем в 2 смежных отведениях, снижение при ЭхоКГ глобальной продольной деформации (англ. global longitudinal strain, GLS) ЛЖ на 50% от исходного значения через 6 часов после операции [8–11].

В период с 2015 по 2022 г. в отделение кардиохирургии № 4 ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Минздрава России было госпитализировано 323 пациента с диагнозом ДМЖП для хирургической коррекции порока. Из данной когорты пациентов согласно критериям включения и невключения в исследование были отобраны 204 пациента, которые последовательно с проведением рандомизации включались в группы наблюдения в зависимости от предлагаемого варианта интраоперационной миокардиальной протекции.



Рандомизация проводилась на основе метода генерации случайных цифр с использованием сервера <https://randomizer.org/>; были сформированы две случайные выборки, участникам исследования присваивался порядковый номер с последующим распределением в одну из двух случайно сгенерированных групп. В 1-ю группу вошли 102 пациента, у которых во время операции применялась тепловая кровяная кардиоплегия по del Nido [13], во 2-ю группу – 102 пациента, у которых в качестве метода защиты миокарда в период искусственной остановки сердца использовали фармакоологическую кардиоплегию официальным раствором Кустодиол. Данный препарат представляет собой одно из стандартных решений для обеспечения интраоперационной защиты миокарда, активно используется в клинической практике, имеет регистрационное удостоверение в России (рег. № : П N014656/01 от 21.07.2008; дата переоформления: 30.06.2020; владелец рег. удостоверения Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Германия) [1, 14, 15]. Введение раствора Кустодиол осуществляли антеградно через специальную канюлю после наложения зажима на аорту, кардиоплегию проводили в соответствии с официальной инструкцией по применению препарата и общепризнанными методиками [16]. В случае метода по del Nido однократную дозу кардиоплегического раствора из расчета 30 мл на 1 кг массы тела пациента вводили под контролем давления 40 мм рт. ст. Характеристики и состав кардиоплегии, использованной в нашем исследовании, представлены в табл. 1.

Плазменный уровень тропонина I определяли высокочувствительным методом с использованием реагентов и калибраторов Troponin I ES (TN-I ES, VITROS) на иммунохимическом анализаторе

VITROS ECiQ Immunodiagnostic System до операции, через 6 часов, 24 часа и на 10-е сутки после операции. Диагностический диапазон hs-TpI – 0,034–0,120 нг/мл.

Всем пациентам проводили регистрацию ЭКГ в 12 отведениях до операции, через 6, 24 часа и на 10-е сутки после операции. Трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли с применением ультразвукового сканера ACUSON SC2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, США) и секторного датчика 10V4 (4–10 МГц) с оценкой всех конвенциональных показателей. ФВ ЛЖ рассчитывали биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона) до операции, через 6, 24 часа и на 10-е сутки после операции [17].

Всем детям с ДМЖП была выполнена первичная радикальная коррекция порока в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегической остановки сердца [18]. После срединной стернотомии выполнялась канюляция аорты и полых вен. Для защиты миокарда и остановки сердца использовались два типа растворов (в 1-й группе – кровяная тепловая кардиоплегия по del Nido, во 2-й – официальный раствор Кустодиол). Закрытие дефекта осуществлялось трансатриальным доступом заплатой из ксеноперикарда. После восстановления сердечной деятельности и отлучения от искусственного кровообращения всем пациентам проводилась модифицированная ультрафильтрация. В случае необходимости использовалась кардиотоническая поддержка. Инотропную поддержку оценивали путем расчета вазоактивного инотропного индекса по формуле: инотропный индекс + (100 × норэпинефрин (мкг/кг/мин)) + (10 × милринон (мкг/кг/мин)), где инотропный индекс =

Таблица 1. Компоненты кардиоплегии

Кардиоплегия по del Nido		Кардиоплегия раствором Кустодиол (1 литр)	
компонент	объем	компонент	объем
Базовый раствор Плазмалит А, мл	1000	L-гистидин, г	27,9289
Калия хлорид, мэкв/л	2	L-гистидина хлорид моногидрат, г	3,7733
Гидрокарбонат натрия, мл	13	L-триптофан, мг	408,5
20% маннитол, мл	16,3	Калия хлорид, мг	671
50% магния сульфат, мл	4	Кальция хлорида дигидрат, мг	2,2
2% лидокаин, мл	6,5	Калия кетоглутарат, мг	184,2
Кардиоплегия: соотношение кристаллоида и крови	4:1	Магния хлорида гексагидрат, мг	813,2
		Маннитол, г	5,4651
		Натрия хлорид, мг	876,6



Таблица 2. Характеристика пациентов

Признак	Группа "del Nido" (Z = 102)	Группа «Кустодиол» (Z = 102)	Значение p
Возраст, мес.	5 [4; 8]	5 [3; 7]	0,286
Масса тела, кг	6 [5; 7,2]	5,95 [5; 7]	0,233
Площадь поверхности тела, м ²	0,32 [0,28; 0,36]	0,32 [0,29; 0,35]	0,928
Пол, м/д, абс. (%)	61 (59,8) / 41 (40,2)	55 (53,9) / 47 (46,1)	0,398* ($\chi^2 = 0,716$, DF = 1, $\phi = 0,059$)
ФК СН по модифицированной шкале Росса, абс. (%)			
I	9 (8,8)	7 (6,9)	0,354*
II	58 (56,9)	68 (66,7)	($\chi^2 = 2,076$, DF = 2)
III	35 (34,3)	27 (26,5)	
ЧСС, уд/мин	133 [128; 135]	133 [128; 143]	0,253
Размер ДМЖП, мм	9 [8; 10]	9 [7,9; 10]	0,729
Пиковый градиент давления на ДМЖП, мм рт. ст.	20 [15; 24]	19 [13; 22]	0,164
Qp/Qs	3 [2,9; 3,2]	3 [2,4; 3,7]	0,234
hs-TnI до операции, нг/мл	0,03 [0,025; 0,04]	0,03 [0,018; 0,06]	0,715
ФВ ЛЖ (метод Симпсона), %	67 [61; 69]	66 [61; 69]	0,877
GLS ЛЖ (референсные значения: -25 ± 7), %	-16,5 [-17,6; -11,4]	-14,1 [-17,6; -11,4]	0,152
GSR ЛЖ (референсные значения: $-1,9 \pm 0,7$), с ⁻¹	-0,83 [-1; -0,63]	-0,81 [-1; -0,61]	0,782
Время ИК, мин	43,5 [37; 52]	43 [38; 50]	0,781
Время зажима аорты, мин	23 [20; 32]	25 [22; 32]	0,296
ИВЛ, ч	19 [10; 27]	20 [9; 28]	0,798
Дни в стационаре	14 [11; 18]	15 [11; 19]	0,433
Дни в реанимации	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,753
hs-TnI через 6 ч после операции, нг/мл	5,83 [4,65; 6,69]	7,01 [5,99; 7,7]	< 0,0001
hs-TnI на 1-е сутки после операции, нг/мл	4,85 [3,1; 5,73]	4,27 [4,03; 5,74]	0,401
hs-TnI на 10-е сутки после операции, нг/мл	0,18 [0,11; 0,23]	0,18 [0,15; 0,34]	0,172
ФВ ЛЖ (метод Симпсона) через 6 ч после операции, %	54 [45; 60]	55 [45; 60]	0,725
ФВ ЛЖ на 1-е сутки после операции, %	48 [40; 55]	46,5 [38; 55]	0,708
ФВ ЛЖ на 10-е сутки после операции, %	52 [44; 58]	53 [46; 58]	0,431
GLS ЛЖ через 6 ч после операции, %	-3,5 [-8; -2,5]	-3,5 [-6; -2,5]	0,797
GLS ЛЖ на 1-е сутки после операции, %	-14,8 [-16,5; -10]	-10 [-14,1; -6,27]	< 0,0001
GLS ЛЖ на 10-е сутки после операции, %	-16,5 [-18,3; -12,9]	-14,3 [-16,8; -12,9]	0,006
GSR ЛЖ через 6 ч после операции, с ⁻¹	-0,44 [-1; -0,3]	-0,44 [-0,9; -0,3]	0,784
GSR ЛЖ на 1-е сутки после операции, с ⁻¹	-0,71 [-0,9; -0,52]	-0,57 [-0,76; -0,44]	0,0049
GSR ЛЖ на 10-е сутки после операции, с ⁻¹	-0,85 [-0,98; -0,7]	-0,81 [-1,1; -0,67]	0,813
Вазоактивный инотропный индекс	3 [3; 3,7]	4 [3; 9,01]	< 0,0001
Снижение GLS ЛЖ через 6 ч после операции на 50% от исходного значения, абс. (%)	77 (75,5)	78 (76,5)	0,87* ($\chi^2 = 0,027$, DF = 1, $\phi = 0,011$)
Ишемические изменения по ЭКГ (в виде подъема сегмента ST > 1 мм или депрессии сегмента ST > 1 мм более чем в 2 смежных отведениях), абс. (%)	55 (53,9)	61 (59,8)	0,39* ($\chi^2 = 0,716$, DF = 1, $\phi = 0,059$)

GLS (англ. global longitudinal strain) – глобальная продольная деформация, GSR (англ. global strain rate) – скорость глобальной продольной деформации, hs-TnI – высокочувствительный тропонин I в плазме крови, Qp/Qs – соотношение легочного кровотока к системному по интегралу линейной скорости кровотока, д – девочка, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИК – искусственное кровообращение, ЛЖ – левый желудочек, м – мальчик, СН – сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс сердечной недостаточности, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиография

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (Ме [Q1; Q3]) либо в виде абсолютных и относительных частот

* Критерий χ^2 Пирсона



добутамин (мкг/кг/мин) + допамин (мкг/кг/мин) + эпинефрин (мкг/кг/мин) [19].

Статистический анализ. Для статистической оценки результатов использовали пакеты Statistica 13.5 и MedCalc v.20.011. Количественные переменные представлены медианой (Me), 1-м и 3-м квартилями [Q1; Q3]. Качественные переменные отражены в виде количества наблюдаемого признака и процентов. Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова – Смирнова. При сравнении измерений по количественным показателям для оценки статистической значимости различий применяли Т-критерий для парных выборок. При распределении, отличном от нормального, для сравнения использовали критерий Манна – Уитни. Оценку различий в качественных переменных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Проведен дисперсионный анализ повторных измерений для оценки значимости изменения признака. Критерий внутри-субъектных эффектов оценивали коэффициентом вариации Гринхауза – Гайссера. Различия между исходно изучаемыми параметрами считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ клинико-демографических данных пациентов в исследуемых группах до операции не выявил статистически значимых различий по возрасту, полу, массе тела, площади поверхности тела (табл. 2). Не различались группы и по классам сердечной недостаточности, оцененным по модифицированной шкале Росса. Плазменная концентрация тропонина I до операции была в референсном диапазоне в обеих группах. Анализ данных ЭхоКГ до операции показал отсутствие статистически значимых различий между группами по показателям ФВ ЛЖ, параметрам продольной механики ЛЖ; скорости продольной деформации, размеру ДМЖП, значениям пикового градиента давления на дефекте и соотношению Qr/Qs. Группы не различались по длительности искусственного кровообращения ($p = 0,78$), времени зажима аорты (ишемии миокарда; $p = 0,29$), продолжительности искусственной вентиляции легких ($p = 0,79$), а также срокам послеоперационного пребывания в палате реанимации ($p = 0,75$), как и продолжительности госпитализации ($p = 0,43$). Летальных исходов зарегистрировано не было.

Оценка динамики уровня тропонина I показала статистически значимые межгрупповые различия (сумма квадратов 19,16, DF = 1, средний квадрат 19,16, F-критерий 6,94; $p = 0,009$; см. табл. 2, рис. 1). Через 6 часов после операции концентрация тропонина I в плазме крови была повышена у всех

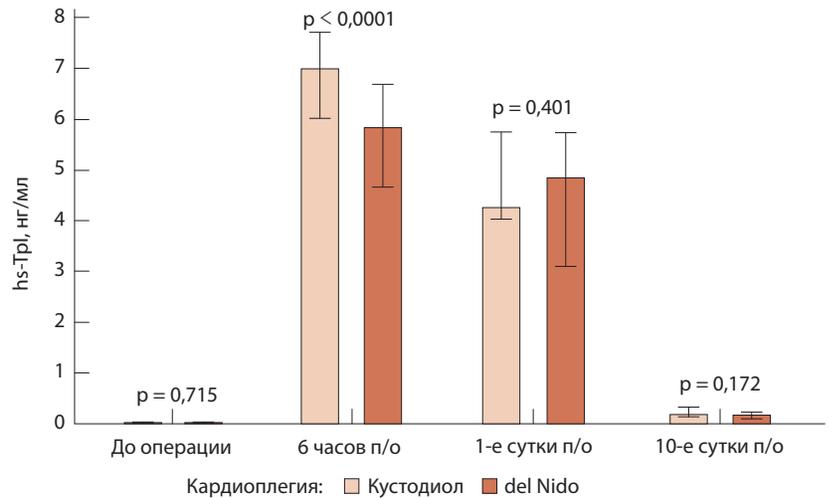


Рис. 1. Динамика плазменной концентрации высокочувствительного тропонина I (hs-TpI). Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; п/о – после операции

пациентов в обеих группах, но в группе «Кустодиол» это повышение существенно превышало таковое у пациентов группы «del Nido» (7,01 [5,99; 7,7] против 5,83 [4,65; 6,69] нг/мл; $p < 0,0001$). В группе «del Nido» через 6 часов после операции 21 пациент имел повышение уровня тропонина I в 10 раз больше верхней границы нормы, сохраняющееся через 24 часа, тогда как в группе «Кустодиол» таких пациентов было 55. Таким образом, первичной конечной точки исследования достигли 20,6% (21/102) и 53,9% (55/102) пациентов в группах «del Nido» и «Кустодиол» соответственно ($p < 0,001$, $\chi^2 = 24,123$, DF = 1, $\phi = 0,325$). При последующей оценке концентрация тропонина I снижалась у всех пациентов без статистически значимых различий между группами.

По величине показателя ФВ ЛЖ различий между группами выявлено не было ни через 6 часов после операции ($p = 0,72$), ни через сутки ($p = 0,47$), ни через 10 дней ($p = 0,43$). Однако послеоперационная динамика продольной деформации ЛЖ продемонстрировала статистически значимую межгрупповую разницу через сутки после операции (сумма квадратов 364,028, DF = 1, средний квадрат 364,028, F = 10,43; $p < 0,001$). К концу первых послеоперационных суток показатель GLS имел более негативную динамику в группе «Кустодиол» по сравнению с таковой в группе «del Nido» (-10 [-14,1; -6,27] против -14,8 [-16,5; -10]%; $p < 0,0001$). К 10-м послеоперационным суткам имелась тенденция улучшения GLS в обеих группах наблюдения, но в группе «del Nido» его значения были статистически значимо выше ($p = 0,006$) (рис. 2). Показатель GSR в дисперсионном анализе не различался между группами сравнения (сумма квадратов 0,0982, DF = 1, средний

квадрат 0,0982, F-критерий 0,51; $p = 0,47$), но при этом межгрупповые различия по данному показателю к концу первых послеоперационных суток оказались статистически значимыми ($-0,71 [-0,9; -0,52]$ с⁻¹ в группе “del Nido” и $-0,57 [-0,760; -0,44]$ с⁻¹ в группе «Кустодиол»; $p = 0,0049$) (см. табл. 1).

Ни у одного пациента в обеих группах наблюдения не было выявлено патологического зубца Q на ЭКГ или впервые возникшей полной блокады левой ножки пучка Гиса в послеоперационном периоде. Однако изменения конечной части желудочкового комплекса (в виде элевации сегмента ST > 1 мм или депрессии сегмента ST > 1 мм более чем в 2 смежных отведениях) наблюдались после операции у 55 (53,9%) пациентов из группы “del Nido” и у 61 (59,8%) пациента в группе «Кустодиол» ($p = 0,39$). При этом выявлена прямая корреляция уровня тропонина I с регистрацией изменений на ЭКГ ишемического характера: “del Nido” – Z-статистика -12,54, двусторонняя вероятность $p < 0,0001$, доверительный интервал 4,83–5,45, и «Кустодиол» – Z-статистика -12,57, двусторонняя вероятность $p < 0,0001$, доверительный интервал 5,99–6,1. Следует отметить, что пациентам группы «Кустодиол» требовалась большая инотропная поддержка в послеоперационном периоде, чем больным в группе “del Nido” (вазоактивный инотропный индекс в группе “del Nido” был 3 [3; 3,7], в группе «Кустодиол» – 4 [3; 9,01]; $p < 0,0001$).

Комбинированной конечной точки в группе «Кустодиол» достигли 34 (33,3%) пациента против 19 (18,6%) в группе “del Nido” ($p = 0,0169$, $\chi^2 = 5,707$, DF = 1, $\phi = 0,165$).

Обсуждение

В нашем исследовании проведено сравнение двух наиболее часто используемых кардиоплегических стратегий у детей с хирургической коррекцией ДМЖП: применение официального раствора Кустодиол и кровяной кардиopleгии по del Nido. В группе пациентов, которым применяли кардиopleгию по del Nido, отмечалось меньшее повышение плазменной концентрации высокочувствительного тропонина I после операции, сопровождавшееся изменениями конечной части желудочкового комплекса, а также меньше снижались показатели продольной механики ЛЖ; им требовалась менее интенсивная инотропная поддержка, чем пациентам, для интраоперационной защиты миокарда которых использовали раствор Кустодиол.

Одним из наиболее важных методов защиты миокарда во время операций в условиях искусственного кровообращения признана кардиopleгия – не прямое или прямое введение кардиоплегического

раствора в коронарные артерии для остановки сердца и уменьшения повреждения миокарда [20]. Однако у детей после кардиохирургических вмешательств по-прежнему регистрируют повреждение миокарда независимо от выбранного метода миокардиальной защиты, что может влиять на конечный результат выполненной коррекции порока [21]. В мировой и отечественной литературе имеются лишь единичные данные, полученные в ходе крупных рандомизированных исследований, сравнивающих различные кардиоплегические стратегии для данной когорты пациентов [1]. Более того, в опубликованных работах представлены небольшие группы сравнения, несбалансированные по классам хирургической сложности и разновидностям врожденных пороков сердца. Таким образом, сегодня все еще нет единого мнения об оптимальной кардиоплегической стратегии [12, 22].

Среди часто регистрируемых лабораторных маркеров некроза миокарда после открытого кардиохирургического вмешательства, ассоциированных не только с нарушением функции миокарда, но и с негативным прогнозом, выделяют повышение кардиоспецифичных ферментов [23]. Для оценки периоперационного миокардиального повреждения, в том числе у детей, используется динамическая оценка величины тропонина I [7]. Однако, в отличие от взрослой популяции, отсутствуют клинические рекомендации, определяющие прогностическую значимость концентраций тропонина I у детей после хирургической коррекции пороков. В исследовании J.A. Su и соавт. обнаружено, что через 8 часов после операции по коррекции врожденных пороков сердца у детей в возрасте до 1 года был повышен уровень тропонина I у 93% пациентов, но только в 14% случаев наблюдался рост или сохранение повышенных значений данного показателя через 8 часов после операции. И именно у них в 46% случаев (почти у каждого второго) наблюдались различные послеоперационные гипоперфузионные повреждения, синдром низкого сердечного выброса, инсульт, острое повреждение почек, потребовавшее перитонеального диализа, панкреатит. Тем не менее авторам не удалось обнаружить значимого порогового значения тропонина I, которое предсказывало бы гипоперфузионное повреждение в любой из проанализированных моментов времени. При этом уровень тропонина 8,44 нг/мл через 12 часов после операции оказался единственным показателем, в отношении которого наблюдалась тенденция к прогностической значимости ($p = 0,1$, AUC 0,53) [7].

В нашем исследовании у пациентов обеих групп во всех случаях отмечалось повышение

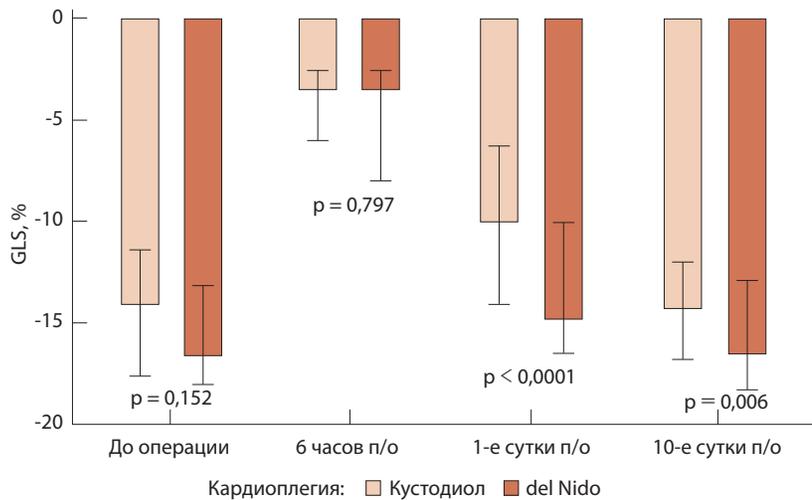


Рис. 2. Динамика глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS). Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; п/о – после операции

тропонина I, определенного высокочувствительным методом, через 6 часов после операции, но только у 53 (25,98%) пациентов это повышение сохранялось через сутки после операции, сопровождалось изменениями на ЭКГ, изменениями параметров продольной механики ЛЖ и в ряде случаев требовало большей инотропной поддержки. Это дает основания в данной клинической ситуации говорить именно о синдроме миокардиального повреждения, а не только о транзиторном повышении маркеров некроза миокарда, что может быть связано с большим количеством периоперационных факторов, таких как непосредственное хирургическое воздействие на миокард в виде наложения швов для фиксации заплаты, выполнения атриотомии для обеспечения доступа к дефекту, эффектов, связанных с использованием искусственного кровообращения [7].

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы / References

- Drury NE, Yim I, Patel AJ, Oswald NK, Chong CR, Stickley J, Jones TJ. Cardioplegia in paediatric cardiac surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(1):144–150. doi: 10.1093/icvts/ivy199.
- Кузибаева НК, Музаффаров ДБ, Таджибаева ЗА. Структура врожденных пороков сердца у детей. *Вятский медицинский вестник*. 2022;3(75):58–65. doi: 10.24412/2220-7880-2022-3-58-65.
- Kuzibaeva NK, Muzaffarov DB, Tajibaeva ZA. [Structure of congenital heart defects in children]. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2022;3(75):58–65. Russian. doi: 10.24412/2220-7880-2022-3-58-65.

Выявленная связь варианта примененной кардиopleгии с параметрами продольной деформации ЛЖ, а не с величиной ФВ, объясняется большей чувствительностью параметров продольной деформации ЛЖ к субклинической дисфункции миокарда, что подтверждено большим числом научных и практических данных [10, 11, 24, 25]. Следует также отметить, что в нашем исследовании ФВ ЛЖ снизилась через сутки после операции у пациентов обеих групп (группа “del Nido”: 48 [55; 40]%, группа «Кустодиол»: 46,5 [55; 38]%), но это снижение не зависело от варианта примененной кардиopleгии ($p = 0,7$).

Ограничения исследования

Исследование проведено на изолированной группе пациентов после хирургической коррекции ДМЖП у детей до одного года. Требуются сравнения в группах более сложных реконструктивных вмешательств с более длительными сроками пережатия аорты.

Заключение

В настоящем исследовании синдром миокардиального повреждения, проявляющийся стойким повышением уровня тропонина I, ишемическими изменениями на ЭКГ, эхокардиографическими проявлениями миокардиальной дисфункции и требующий инотропной поддержки, отмечается в 26% случаев в раннем послеоперационном периоде хирургической коррекции ДМЖП. У детей 1-го года жизни в ходе коррекции ДМЖП применение метода кровяной кардиopleгии по del Nido по сравнению с фармакоологической кардиopleгией раствором Кустодиол демонстрирует преимущества в виде меньшей частоты и выраженности послеоперационных проявлений миокардиального повреждения. ☺

Участие авторов

П.В. Лазарьков – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Е.Н. Орехова – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; О.В. Хлынова – редактирование статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

3. Adan A, Eleyan L, Zaidi M, Ashry A, Dhannapune-ni R, Harky A. Ventricular septal defect: diagnosis and treatments in the neonates: a systematic review. *Cardiol Young*. 2021;31(5):756–761. doi: 10.1017/S1047951120004576.
4. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890–1900. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01886-7.
5. Bradić J, Andjić M, Novaković J, Jeremić N, Jakovljević V. Cardioplegia in Open Heart Surgery: Age Matters. *J Clin Med*. 2023;12(4):1698. doi: 10.3390/jcm12041698.
6. Froese NR, Sett SS, Mock T, Krahn GE. Does troponin-I measurement predict low cardiac output syndrome following cardiac surgery in children? *Crit Care Resusc*. 2009;11(2):116–121.
7. Su JA, Kumar SR, Mahmoud H, Bowdish ME, Toubat O, Wood JC, Kung GC. Postoperative Serum Troponin Trends in Infants Undergoing Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;31(2):244–251. doi: 10.1053/j.semtcvs.2018.08.010.
8. Devereaux PJ, Lamy A, Chan MTV, Allard RV, Lomivorotov VV, Landoni G, Zheng H, Paparella D, McGillion MH, Belley-Côté EP, Parlow JL, Underwood MJ, Wang CY, Dvirnik N, Abubakirov M, Fominskiy E, Choi S, Fremes S, Monaco F, Urrútia G, Maestre M, Hajjar LA, Hillis GS, Mills NL, Margari V, Mills JD, Billing JS, Methangkool E, Polanczyk CA, Sant'Anna R, Shukevich D, Conen D, Kavsak PA, McQueen MJ, Brady K, Spence J, Le Manach Y, Mian R, Lee SF, Bangdiwala SI, Hussain S, Borges FK, Pettit S, Vincent J, Guyatt GH, Yusuf S, Alpert JS, White HD, Whitlock RP; VISION Cardiac Surgery Investigators. High-Sensitivity Troponin I after Cardiac Surgery and 30-Day Mortality. *N Engl J Med*. 2022;386(9):827–836. doi: 10.1056/NEJMoa2000803.
9. Kotby AA, Abd Al Aziz MM, Husseiny AH, Al-Fahham MM. Detection of Early Myocardial Injury in Children with Ventricular Septal Defect Using Cardiac Troponin I and Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(8):1548–1558. doi: 10.1007/s00246-020-02410-2.
10. Aly D, Madan N, Kuzava L, Samrany A, Parthiban A. Comprehensive evaluation of left ventricular deformation using speckle tracking echocardiography in normal children: comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. *Cardiovasc Ultrasound*. 2022;20(1):3. doi: 10.1186/s12947-022-00273-6.
11. Veeram Reddy SR, Du W, Zilberman MV. Left ventricular mechanical synchrony and global systolic function in pediatric patients late after ventricular septal defect patch closure: a three-dimensional echocardiographic study. *Congenit Heart Dis*. 2009;4(6):454–458. doi: 10.1111/j.1747-0803.2009.00332.x.
12. Углова ЕВ, Нарциссова ГП, Князькова ЛГ, Ломиворотов ВН, Горбатов ЮН, Синельников ЮС, Наберухин ЮЛ. Клинико-биохимические аспекты эффективности защиты миокарда при радикальной коррекции врожденных пороков сердца у пациентов первого года жизни. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011;(1):41–48. Uglava YeV, Nartsissova GP, Kniaskova LG, Lomivorotov VN, Gorbatykh YuN, Sinelnikov YuS, Naberukhin YuL. [Clinical/biochemical aspects of myocardium protection efficiency during major surgery of congenital heart diseases in infants]. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2011;(1):41–48. Russian.
13. Panigrahi D, Roychowdhury S, Guhabiswas R, Rupert E, Das M, Narayan P. Myocardial protection following del Nido cardioplegia in pediatric cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2018;26(4):267–272. doi: 10.1177/0218492318773589.
14. Казанская ГМ, Углова ЕВ, Ломиворотов ВВ, Волков АМ, Шунькин АВ, Караськов АМ. Особенности ультраструктуры эндотелия коронарных микрососудов при хирургической коррекции врожденного порока сердца у детей первого года жизни и в возрасте одного-трех лет. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010;(1):13–20. Kazanskaya G.M., Uglava YeV, Lomivorotov VV, Volkov AM, Shunkin AV, Karaskov AM. [Ultrastructural features of coronary microvessel endothelium when repairing congenital heart disease in infants and 1 to 3 year-old children]. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2010;(1):13–20. Russian.
15. Истомин ТА, Курапеев ИС, Михалева ЮБ, Суборов ЕВ, Доманская ИА, Васильева ГН. Кардиоплегия раствором «Кустодиол»: какому протоколу отдать предпочтение? Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017;9(3):32–39. doi: 10.17816/mechnikov20179332-39. Istomin TA, Kurapeev IS, Mihaleva YB, Suborov EV, Domanskaya IA, Vasilieva GN. [Custodiol cardioplegia: which protocol to prefer?]. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9(3):32–39. Russian. doi: 10.17816/mechnikov20179332-39.
16. Arslan A, Sezgin A, Gultekin B, Ozkan S, Akay T, Uguz E, Tasdelen A, Aslamaci S. Low-dose histidine-tryptophan-ketoglutarate solution for myocardial protection. *Transplant Proc*. 2005;37(7):3219–3222. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.08.020.
17. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, Lai WW, Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(5):465–495; quiz 576–577. doi: 10.1016/j.echo.2010.03.019.
18. Mavroudis C, Backer C, Jacobs JP, Anderson RH. Chapter 17: Ventricular Septal Defect. In: Mavroudis C, Backer CL, Idriss RF, editors. *Pediatric Cardiac Surgery*. 4th ed. Wiley Blackwell; 2023. p. 334–349.
19. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, Gall C, Rice TB, Thiagarajan RR. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):529–537. doi: 10.1097/PCC.000000000000153.
20. Бубнов ВА, Черняк ББ. Кровяная кардиоплегия во время операций на сердце в условиях искусственного кровообращения – обзор литературы. Вестник новых медицинских технологий. 2011;18(3):226–230. Bubnov VA, Chernyak BB. [Blood cardioplegia in heart surgery in conditions of cardiopulmonary bypass – literary review]. *Journal of New Medical Technologies*. 2011;18(3):226–230. Russian.
21. Adamson GT, Arunamata A, Tacy TA, Silverman NH, Ma M, Maskatia SA, Punn R. Postoperative Recovery of Left Ventricular Function following Repair of Large Ventricular Septal Defects in Infants. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(3):368–377. doi: 10.1016/j.echo.2019.10.003.
22. Углова ЕВ, Ларионов ПМ, Ломиворотов ВН, Горбатов ЮН, Синельников ЮС, Шунькин АВ, Афанасьев ИС, Мандрик ММ. Сравнительная оценка методов защиты миокарда с анализом повреждения ДНК кардиоцитов у детей первого года жизни. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2009;(2):30–33. Uglava YeV, Larionov PM, Lomivorotov VN, Gorbatykh YuN, Sinelnikov YuS, Afanasiev IS, Mandrik MM. [Comparative assessment of methods for myocardium protection with analysis of cardiocytes DNA lesions in infants]. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2009;(2):30–33. Russian.
23. Bonapace S, Onorati F, Molon G. Troponin I after Cardiac Surgery and 30-Day Mortality. *N Engl J Med*. 2022;386(24):2342–2343. doi: 10.1056/NEJM20240552.
24. Gardner MM, Wang Y, Himebauch AS, Conlon TW, Graham K, Morgan RW, Feng R, Berg RA, Yehya N, Mercer-Rosa L, Topjian AA. Impaired echocardiographic left ventricular global longitudinal strain after pediatric cardiac arrest children is associated with mortality. *Resuscitation*. 2023;191:109936. doi: 10.1016/j.resuscitation.2023.109936.
25. Лазарьков ПВ, Орехова ЕН, Ховаева ЯБ, Белов ВА, Соловьев ОВ. Возможности прогнозирования осложнений в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции порока у детей первого года жизни с дефектом межжелудочковой перегородки. Пермский медицинский журнал. 2024;40(6):74–89. doi: 10.17816/pmj40674-89. Lazarkov PV, Orekhova EN, Khovaeva Y, Belov VA, Soloviev OV. [Possibilities of predicting early postoperative complications after surgical correction in infants of the first year of life with ventricular septal defect]. *Perm Medical Journal*. 2024;40(6):74–89. Russian. doi: 10.17816/pmj40674-89.



Del Nido versus cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during ventricular septal defect repair in children under one year of age: a prospective randomized trial

P.V. Lazarkov^{1,2} • E.N. Orekhova¹ • O.V. Khlynova¹

Rationale: The choice of strategy for myocardial protection during procedures with cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest in children is not regulated by clinical guidelines due to insufficient data from clinical studies. The issue of methods to assess myocardial injury remains unresolved. **Aim:** To assess the frequency and specifics of the development of intraoperative myocardial injury syndrome in children of the first year of life with ventricular septal defect depending on the strategy for cardioplegia.

Materials and methods: In a single center, prospective, randomized controlled trial we compared two cardioplegia strategies during surgical closure of ventricular septal defect in infants aged from 1 to 12 months: del Nido blood cardioplegia (n = 102) and cold crystalloid cardioplegia with Custodiol solution (n = 102). The primary endpoint was a persistent over 10-fold increase above the upper limit of the normal in the plasma concentration of high-sensitivity troponin I at 6 hours after surgery persisting after 24 hours. The secondary combined endpoint was myocardial damage verified by persistent increase in troponin I level more than 10-fold above the upper limit of the normal, persisting at 6 and 24 hours, accompanied by new pathological Q waves, acute complete left bundle branch block, abnormalities of the end part of the ventricular complex on the electrocardiography (ST segment elevation > 1 mm or ST depression of > 1 mm in more than 2 adjacent leads), and a decrease in the global longitudinal strain of the left ventricle by 50% from the initial value at 6 hours after surgery.

Results: In 53/204 (26%) patients, the increase in troponin I persisted at 24 hours after the surgery and was associated with electrocardiography abnormalities, changes in the parameters of left ventricle longitudinal mechanics, and in some cases

required greater inotropic support. By the end of the 1st postoperative 24 hours, the longitudinal strain of the left ventricle showed more negative changes over time in the Custodiol group compared to that in the del Nido group (-10 [-14.1; -6.27] versus -14.8 [-16.5; -10]%; p < 0.0001). The same was true for the left ventricle global strain rate (-0.71 [-0.9; -0.52] s⁻¹ in the del Nido group and -0.57 [-0.760; -0.44] s⁻¹ in the Custodiol group; p = 0.0049). The primary endpoint was achieved by 21 (20.6%) and 55 (53.9%) patients in the del Nido and Custodiol groups, respectively (p = 0.032). The combined endpoint in the Custodiol group was achieved by 34 (33.3%) versus 19 (18.6%) patients in the del Nido group (p = 0.049, $\chi^2 = 3.875$, DF = 1, $\phi = 0.191$).

Conclusion: Del Nido blood cardioplegia compared to cold crystalloid cardioplegia with Custodiol has advantages in terms of preventing intraoperative myocardial damage and minimizing its severity. When assessing myocardial damage, such indicators as left ventricle global longitudinal strain and left ventricle global strain rate are informative, along with an increase in the troponin I level.

Key words: del Nido cardioplegia, cold crystalloid cardioplegia, Custodiol, myocardial injury, ventricular septal defect, troponin I, left ventricular global longitudinal strain, children

For citation: Lazarkov PV, Orekhova EN, Khlynova OV. Del Nido versus cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during ventricular septal defect repair in children under one year of age: a prospective randomized trial. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(1):1–9. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-001.

Received 9 January 2024; revised 14 February 2024; accepted 20 February 2024; published online 27 February 2024

Petr V. Lazarkov – Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy and Cardiology, Faculty of General Medicine¹; Cardiovascular Surgeon²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7165-9134>
✉ Ul. Petropavlovskaya, 26, Perm, 614990, Russian Federation. E-mail: pvlazarkov@gmail.com

Ekaterina N. Orekhova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy and Cardiology, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-8771>. E-mail: ekaterinaorekhova@rambler.ru

Olga V. Khlynova – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Hospital Therapy and Cardiology, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>. E-mail: olgakhlynova@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

P.V. Lazarkov, the study concept and design, data collection, management, and analysis, text writing; E.N. Orekhova, the study concept and design, data analysis, text writing; O.V. Khlynova, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University; ul. Petropavlovskaya 26, Perm, 614990, Russian Federation

²Federal Center for Cardiovascular Surgery named after S.G. Sukhanov; ul. Marshala Zhukova 35, Perm, 614013, Russian Federation



Оригинальная статья

Эластография сдвиговой волной тромбов глубоких вен нижних конечностей при осложнении тромбоэмболией легочной артерии: ROC-анализ

Акрамова Э.Г.¹ • Капустина Е.П.¹

Акрамова Эндже Гамировна – д-р мед. наук, доцент, врач отделений ультразвуковой и функциональной диагностики Медико-санитарной части, профессор кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1900-7726>
✉ 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1А, Российская Федерация. E-mail: akendge@rambler.ru

Капустина Екатерина Павловна – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Медико-санитарной части, ассистент кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1053-7309>. E-mail: kap-katya85@yandex.ru

Актуальность. Тромбоз подвздошных (ПВ) и бедренных вен (БВ) – одна из наиболее частых причин тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Современные ультразвуковые сканеры оснащены технологией эластографии сдвиговой волной, количественно оценивающей жесткость тромба по модулю Юнга. Однако отсутствие убедительных данных о роли жесткости тромба для клинического проявления ТЭЛА сдерживает активное использование эластографии сдвиговой волной при диагностике эмбологенной опасности.

Цель – установить пороговые значения модуля Юнга венозного тромба, свидетельствующие об осложнении тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей массивной ТЭЛА и/или ТЭЛА с острым легочным сердцем (ОЛС).

Материал и методы. В рамках одноцентрового поперечного исследования 101 пациенту, госпитализированному с диагнозом острого (длительность заболевания менее 2 недель) и подострого (от 2 недель до 3 месяцев) тромбоза ПВ и БВ, выполнены дуплексное сканирование вен нижних конечностей и эхокардиография. Компьютерную томографию грудной полости провели 48 пациентам с клиническими признаками ТЭЛА. Жесткость венозного тромба оценивали эластографией сдвиговой волной по модулю Юнга. Проведен ROC-анализ средних значений модуля Юнга проксимального сегмента тромба ПВ и БВ у пациентов с ТГВ при массивной ТЭЛА и развитии ОЛС.

Результаты. ТЭЛА выявлена у 40,6% (26/64) госпитализированных с острой стадией ТГВ и у 54,1% (20/37) – с подострой. Эхокардиографические признаки ОЛС при массивном варианте ТЭЛА визуализировали у 47,4% (9/19), при

субмассивном и немассивном – у 55,6% (15/27). При диагностике осложнения ТГВ в виде ТЭЛА по данным ROC-анализа результатов эластографии сдвиговой волной определены следующие пороговые значения среднего значения модуля Юнга проксимального сегмента тромба: на острой стадии тромбоза ПВ при ТЭЛА и ОЛС – $\leq 16,7$ кПа (AUC 0,714, чувствительность 100%, специфичность 42,1%), на подострой стадии тромбоза ПВ при ТЭЛА и ОЛС – $\leq 23,7$ кПа (0,939, 100 и 90,9% соответственно); на острой стадии тромбоза БВ при массивной ТЭЛА – $\geq 9,5$ кПа (0,706, 100 и 50% соответственно), на подострой стадии тромбоза БВ при массивной ТЭЛА – $\geq 24,4$ кПа (0,550, 60,0 и 68,8% соответственно). **Заключение.** Эластография сдвиговой волной тромбов глубоких вен нижних конечностей позволяет выявить больных с ТЭЛА и ОЛС на острой и подострой стадии тромбоза ПВ и определить наличие массивной ТЭЛА при остром тромбозе БВ.

Ключевые слова: ультразвуковая эластография сдвиговой волной, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, жесткость венозного тромба

Для цитирования: Акрамова ЭГ, Капустина ЕП. Эластография сдвиговой волной тромбов глубоких вен нижних конечностей при осложнении тромбоэмболией легочной артерии: ROC-анализ. Альманах клинической медицины. 2024;52(1):10–16. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-002.

Поступила 14.01.2024; доработана 20.02.2024; принята к публикации 11.03.2024; опубликована онлайн 18.03.2024

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18–1, Российская Федерация



С начала 2000-х гг. регистрируют неуклонный рост числа случаев тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), в последние годы значительный вклад в эту тенденцию внесла пандемия коронавируса [1, 2]. Тромбоз илиокавальных и бедренных вен (БВ) становится источником ТЭЛА в 35,1% случаев по данным патологоанатомического и в 65,3% – по данным клинического исследования [3]. Крупные тромбы, сформировавшиеся в этих венах, при отрыве могут вызвать окклюзию ствола и главных ветвей легочной артерии – массивную ТЭЛА с летальным исходом. Международная классификация болезней 10-го пересмотра, несмотря на многообразие клиничко-морфологических вариантов ТЭЛА, выделяет лишь два: I26.0 – легочная эмболия с упоминанием об остром легочном сердце (ОЛС) и I26.9 – легочная эмболия без упоминания об ОЛС.

Обязательным методом обследования пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей признано ультразвуковое исследование, оценивающее эмбологенность тромба по характеристикам проксимального сегмента: экзогенности, контуру и степени подвижности флотирующей головки [4]. Дополнение ультразвукового исследования компрессионной эластографией позволяет качественно охарактеризовать физические параметры тромба. Современные ультразвуковые сканеры оснащены технологией эластографии сдвиговой волной, количественно оценивающей жесткость тромба по модулю Юнга и обладающей меньшей субъективностью, чем компрессионная эластография [5]. Однако публикации по ее применению у пациентов с ТГВ в условиях стационара

единичны [6, 7]. Небольшое число обследованных в этих работах и противоречивость результатов в отношении роли жесткости тромба для клинического проявления ТЭЛА сдерживают активное использование данного объективного метода диагностики состояния тромбов в клинической практике.

Цель исследования – установить пороговые значения модуля Юнга венозного тромба, свидетельствующие об осложнении ТГВ нижних конечностей массивной ТЭЛА и/или ТЭЛА с ОЛС.

Материал и методы

В рамках поперечного исследования проанализированы результаты дуплексного сканирования вен нижних конечностей с использованием эластографии сдвиговой волной и данные эхокардиографии 101 пациента, госпитализированного в Медико-санитарную часть Казанского федерального университета с января 2022 по ноябрь 2023 г. с диагнозом ТГВ нижних конечностей с проксимальной границей тромба на уровне БВ и подвздошной вены (ПВ). ТГВ расценивали как острый при обращении за медицинской помощью в течение 2 недель после появления симптомов (n = 64), как подострый – при длительности от 2 недель до 3 месяцев (n = 37) (табл. 1).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол № 43 от 24.10.2023). Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие на использование своих медицинских данных в научных целях.

Таблица 1. Клиничко-anamнестическая характеристика пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, абс. (%)

Признак	Острая стадия (n = 64)		ТЭЛА- (n = 38)	Подострая стадия (n = 37)		ТЭЛА- (n = 17)
	ТЭЛА+ ОЛС+ (n = 15)	ТЭЛА+ ОЛС- (n = 11)		ТЭЛА+ ОЛС+ (n = 9)	ТЭЛА+ ОЛС- (n = 11)	
Мужчины	12 (80)	8 (72,7)	18 (47,4)	5 (55,6)	5 (45,5)	9 (52,9)
Женщины	3 (20)	3 (27,3)	20 (52,6)	4 (44,4)	6 (54,5)	8 (47,1)
Возраст, годы:						
< 40	4 (26,7)	1 (9,1)	7 (18,4)	2 (22,2)	2 (18,2)	1 (5,9)
40–60	3 (20)	4 (36,4)	9 (23,7)	3 (22,2)	3 (27,3)	6 (35,3)
> 60	8 (53,3)	6 (54,5)	22 (57,9)	5 (55,6)	6 (54,5)	10 (58,8)
ПВ	7 (46,7)	1 (9,1)	18 (47,4)	3 (33,3)	4 (36,4)	7 (41,2)
БВ	8 (53,3)	10 (90,9)	20 (52,6)	6 (66,7)	7 (63,6)	10 (58,8)
Флотирующий тромб	6 (40)	7 (63,6)	20 (52,6)	3 (33,3)	1 (9,1)	8 (47,1)
ТЭЛА:						
массивная	6 (40)	4 (36,4)	–	3 (33,4)	6 (54,5)	–
субмассивная	9 (60)	6 (54,5)	–	3 (33,3)	4 (36,4)	–
немассивная	–	1 (9,1)	–	3 (33,3)	1 (9,1)	–

«+» – наличие признака, «-» – отсутствие признака, БВ – бедренная вена, ОЛС – острое легочное сердце, ПВ – подвздошная вена, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

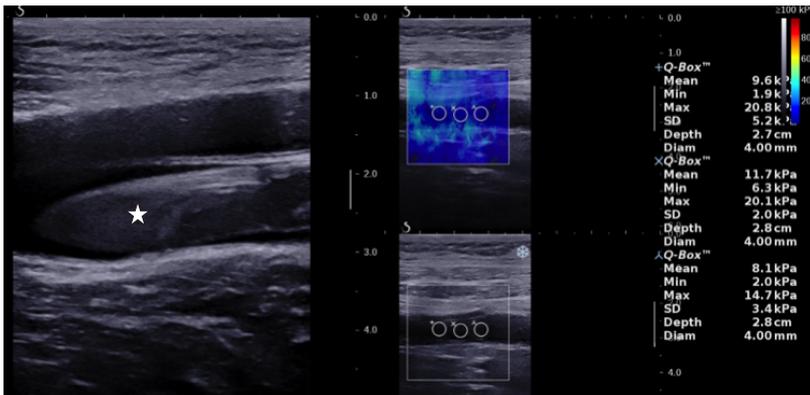


Рис. 1. Ультразвуковое изображение тромба бедренной вены: слева – В-режим, справа – определение жесткости тромба с указанием значений модуля Юнга в трех измерениях с использованием эластографии сдвиговой волной

В первые сутки поступления в стационар всем пациентам выполняли дуплексное сканирование вен нижних конечностей с эластографией сдвиговой волной на аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция). При исследовании ПВ использовали конвексный датчик (1–6 МГц); БВ, подколенной (ПКВ) и заднебольшеберцовых вен (ЗББВ) – линейный датчик (2–10 МГц). Для проведения эластографии сдвиговой волной после визуализации просвета вены, содержащей тромб, датчик фиксировали без компрессии. Поскольку растущей частью тромба является его верхняя граница, контрольный объем (Q-box) устанавливали при тромбозе ПВ на проксимальную часть тромба ПВ; при тромбозе БВ – на проксимальную часть тромба БВ. Измерения в средней части тромба ПКВ и ЗББВ проводили всем пациентам. Диаметр Q-бок подбирали на 1–2 мм меньше размера тромба. По результатам трехкратного измерения модуля Юнга, отражающего жесткость тромба, в окнах одинакового размера программа эластографии сдвиговой волной в полуавтоматическом режиме выдает средние значения в килопаскалях (кПа) (рис. 1).

В первые сутки госпитализации всем пациентам проводили также эхокардиографию на ультразвуковом сканере GE Vivid E80. При визуализации острой дилатации и дисфункции правого желудочка диагностировали ОЛС (соотношение правого и левого желудочка более 1, аномальное движение межжелудочковой перегородки, выраженная трикуспидальная регургитация, признак 60/60, симптом МакКоннелла, тромб в правых отделах сердца, гипокинез правого желудочка, легочная гипертензия, систолическая экскурсия трикуспидального кольца в М-режиме менее 16 мм, систолическая скорость трикуспидального кольца в импульсно-волновом режиме тканевого доплера менее 9,5 см/с) [8].

Рентгеновскую компьютерную томографию грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием на томографе Canon Aquilion Prime SP провели 48 пациентам с ТГВ и клиническими признаками ТЭЛА в первые часы госпитализации. При выявлении тромбоемболов в основном стволе и главных ветвях легочной артерии диагностировали массивную ТЭЛА; в долевых и сегментарных ветвях – субмассивную; в малом круге артерий мелкого калибра – немассивную.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием надстройки для Microsoft Excel AtteStat: версия 12.0.5 (И.П. Гайдышев, Россия). Тип распределения рядов определяли по критерию Колмогорова – Смирнова, статистическую значимость различий – непараметрическим методом по критерию Манна – Уитни. Результаты представлены средним значением \pm стандартное отклонение (Mean \pm SD), медианой (Me), минимальным (min) и максимальным (max) значениями. Проведен ROC-анализ средних значений модуля Юнга проксимального сегмента тромба ПВ и БВ у пациентов с острым и подострым ТГВ при массивной ТЭЛА и развитии ОЛС. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят $p < 0,05$.

Результаты

У 40,6% (26/64) госпитализированных с острой стадией ТГВ и 54,1% (20/37) с подострой стадией выявили ТЭЛА по данным компьютерной томографии (см. табл. 1). Частота ТЭЛА не зависела от локализации тромба (в ПВ – у 37,5% (15/40), в БВ – у 50,8% (31/61); $p = 0,259$), наличия флотирующего тромба (у пациентов с флотирующим тромбом – в 37,8% (17/45), без такового – в 51,8% (29/56); $p = 0,228$) и состояния глобальной систолической функции левого желудочка (при фракции выброса левого желудочка $\leq 50\%$ – у 70% (7/10); при $> 50\%$ – у 42,9% (39/91); $p = 0,160$).

На фоне тромбоза ПВ и БВ у 41,3% (19/46) пациентов с ТЭЛА наблюдали поражение ствола и главных ветвей легочной артерии. Эхокардиографические признаки ОЛС при массивном варианте визуализировали у 47,4% (9/19), тогда как при субмассивном и немассивном – у 55,6% (15/27; $p = 0,639$); при сохранной фракции выброса левого желудочка – у 53,8% (21/39) обследованных и при $\leq 50\%$ – у 42,9% (3/7; $p = 0,646$). Следовательно, развитие ОЛС при ТГВ не зависело от объема поражения сосудов легких и сократимости левого желудочка.

Средние значения модуля Юнга тромба ПВ у пациентов с тромбозом ПВ в сочетании с ТЭЛА



и ОЛС были меньше, чем при изолированном тромбозе ПВ (табл. 2). Вместе с тем при остром и подостром тромбозе БВ, осложненном ТЭЛА и ОЛС, средние значения модуля Юнга тромба БВ оказались выше, чем в подгруппах без осложнений. Средние значения модуля Юнга тромбов ПКВ и ЗББВ между подгруппами с наличием ТЭЛА и без ТЭЛА статистически значимо не различались.

При развитии массивной ТЭЛА у пациентов с острым тромбозом БВ медиана среднего значения модуля Юнга равнялась 13,8 кПа (Mean ± SD: 13,9 ± 3,8; min–max: 9,5–20,4), что было выше, чем в группе без ТЭЛА (p = 0,021); при субмассивной ТЭЛА – 12 кПа (соответственно 13,0 ± 5,5; 6,1–22,7; p = 0,081) (рис. 2). При подостром тромбозе БВ различия отсутствовали: при массивной ТЭЛА медиана среднего значения модуля Юнга была 20,0 кПа (21,0 ± 8,2; 13,0–32,0; p = 0,478) и субмассивной – 24,5 кПа (27,3 ± 14,6; 13,5–54,1; p = 0,257).

ROC-анализ среднего значения модуля Юнга проксимального сегмента тромба БВ позволил установить пороговые значения жесткости, свидетельствующие об осложнениях в виде массивной ТЭЛА и ОЛС (табл. 3). По величине площади под кривой (AUC) качество модели, учитывающей наличие массивной ТЭЛА при остром тромбозе БВ, оценивается как «хорошее» (0,7–0,8), в остальных вариантах тромбоза БВ характеризуется как «среднее» (0,6–0,7) или «неудовлетворительное» (0,5–0,6).

В подгруппе пациентов с острым тромбозом ПВ в сочетании с массивной ТЭЛА медиана среднего значения модуля Юнга равнялась 12,8 кПа (12,5 ± 3,3; 6,8–16,7, не отличаясь от значений в подгруппе

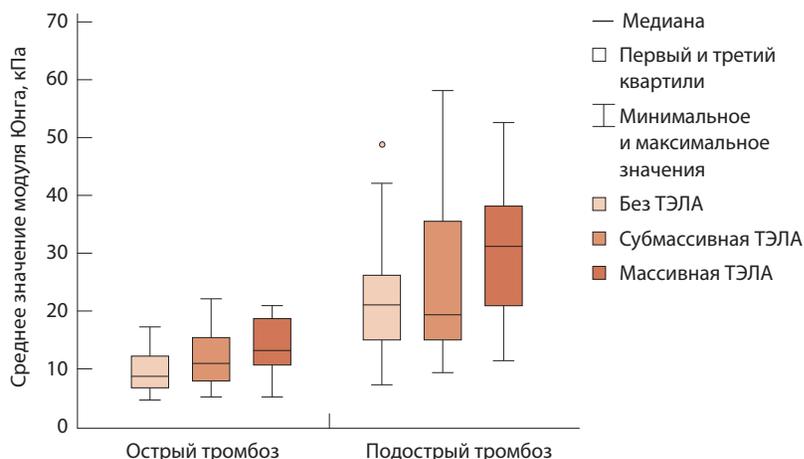


Рис. 2. Среднее значение модуля Юнга при остром и подостром тромбозе бедренной вены в зависимости от наличия субмассивной и массивной тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА)

без ТЭЛА: p = 0,071); с подострым тромбозом ПВ и субмассивной ТЭЛА – 23,2 кПа (22,5 ± 10,4; 9,0–34,3; p = 0,100); с подострым тромбозом ПВ и массивной ТЭЛА – 30,3 кПа (31,1 ± 2,6; 29,0–34,0; p = 0,345). Анализ данных подгруппы комбинации острого тромбоза ПВ и субмассивной ТЭЛА не проводили из-за ее малочисленности (2 человека).

По результатам ROC-анализа данных среднего значения модуля Юнга тромба ПВ, качество модели в отношении осложнения ТЭЛА ОЛС на подострой стадии тромбоза ПВ оказалось отличным (AUC > 0,9), на острой стадии – хорошим, тогда как в отношении осложнения массивной

Таблица 2. Среднее значение модуля Юнга тромба на разных уровнях венозного русла нижних конечностей в зависимости от стадии тромбоза глубоких вен, кПа

Уровень	Острая стадия (n = 64)		p ₁	p ₂	Подострая стадия (n = 37)		p ₃	p ₄		
	ТЭЛА+				ТЭЛА-					
	ОЛС+ (n = 15)	ОЛС- (n = 11)			ТЭЛА+ (n = 9)	ТЭЛА- (n = 11)				
ПВ	12,3 ± 3,1 12,2; 6,8–16,7	14,3* –	15,4 ± 4,5 15,2; 10,0–28,7	0,049	–	18,5 ± 8,2 22,8; 9,0–23,7	31,9 ± 2,7 32,2; 29,0–34,3	30,8 ± 7,5 32,7; 14,5–36,7	0,038	0,388
БВ	13,8 ± 4,6 13,8; 6,1–20,0	12,9 ± 5,4 11,6; 7,1–22,7	10,4 ± 5,4 8,1; 6,2–27,9	0,048	0,070	31,1 ± 11,1 32,3; 13,6–45,1	26,0 ± 16,0 17,1; 3,5–55,5	22,0 ± 10,0 20,0; 8,2–43,7	0,041	0,461
ПКВ	13,6 ± 2,8 13,7; 9,0–18,7	13,9 ± 4,3 12,4; 6,0–21,0	13,4 ± 4,3 12,7; 5,9–25,7	0,354	0,433	24,8 ± 9,0 24,0; 8,8–38,3	22,2 ± 13,8 21,5; 6,3–56,0	23,1 ± 6,5 24,7; 10,5–31,0	0,191	0,270
ЗББВ	14,3 ± 2,5 15,0; 10,3–18,0	14,4 ± 3,2 13,7; 9,4–19,0	15,3 ± 4,9 14,7; 4,2–28,3	0,357	0,303	22,7 ± 4,7 22,9; 13,3–30,7	21,4 ± 5,0 21,3; 15,0–30,0	26,9 ± 9,2 24,0; 13,0–44,0	0,135	0,327

«+» – наличие признака, «-» – отсутствие признака, БВ – бедренная вена, ЗББВ – заднебольшеберцовая вена, ОЛС – острое легочное сердце, ПВ – подвздошная вена, ПКВ – подколенная вена, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоземболия легочной артерии

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (Mean ± SD); медианы (Me), минимального и максимального значений (min–max).

Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между подгруппами

* Пациент с острым тромбозом ПВ и ТЭЛА в отсутствие ОЛС оказался единственным; это не позволило провести полноценный анализ



Таблица 3. Результаты ROC-анализа среднего значения модуля Юнга проксимального сегмента венозного тромба при остром и подостром тромбозе подвздошных и бедренных вен в зависимости от вариантов их осложнения – массивная тромбоземболия легочной артерии (по данным компьютерной томографии) и наличие острого легочного сердца (при эхокардиографии)

Стадия тромбоза	ТЭЛА	Оптимальный порог, кПа	AUC	Чувствительность/ специфичность, %
Бедренная вена				
острая	с ОЛС	≥ 11	0,675	87,5/63,3
	массивная	≥ 9,5	0,706	100/50,0
подострая	с ОЛС	≥ 24,4	0,655	83,3/57,1
	массивная	≥ 24,4	0,550	60,0/68,8
Подвздошная вена				
острая	с ОЛС	≤ 16,7	0,714	100/42,1
	массивная	≤ 16,7	0,683	100/40,0
подострая	с ОЛС	≤ 23,7	0,939	100/90,9
	массивная	≥ 29,0	0,500	100/31,4

AUC – площадь под кривой (англ. area under the curve), ОЛС – острое легочное сердце, ТЭЛА – тромбоземболия легочной артерии

ТЭЛА – неудовлетворительным и средним соответственно (см. табл. 3).

Обсуждение

Пациентов с ТГВ рекомендуют госпитализировать при наличии высокого риска развития осложнений и/или показаний к хирургическому вмешательству [4]. В данное исследование были включены только больные, госпитализированные с такими показаниями, что и объясняет высокую долю (45,5%) пациентов с ТЭЛА. Наиболее опасными для жизни данного контингента считают массивную ТЭЛА и ее осложнение ОЛС, которые были выявлены у 33,7% (34/101) обследованных.

По мере старения венозного тромба возрастает его жесткость, количественно оцениваемая ультразвуковой эластографией сдвиговой волной [9, 10]. Физические свойства венозного тромба отражают изменения морфологического состава. Первоначально в головке тромба преобладают эритроциты, позже увеличивается доля фибриновых волокон, ухудшая сократимость и повышая склонность к эмболизации [11]. По результатам электронной микроскопии обнаружено, что при ТЭЛА спонтанное объемное сокращение сгустка (ретракция) нарушается значительно, чем при изолированном ТГВ [12]. В данной работе эластография сдвиговой волной выявила значимые изменения жесткости проксимального отдела венозного тромба только при массивной ТЭЛА и ТЭЛА, осложненной ОЛС.

Тромбоземболом становится растущая проксимальная часть венозного тромба, оставляющая

в месте своего формирования периферическую часть [3]. Сравнение данных электронной микроскопии высокого разрешения 25 венозных тромбов, полученных путем открытой тромбэктомии, и 10 посмертных легочных эмболов показало отсутствие морфологических различий между ними [11]. Таким образом, по механическим свойствам тромба вблизи его проксимальной границы можно судить о жесткости легочного эмбола у пациентов с ТЭЛА и потенциальной эмбологенности венозного тромба. Знание пороговых количественных ультразвуковых параметров венозного тромба, отражающих развитие тромбоземболических осложнений у пациентов с ТГВ, позволит своевременно и объективно оценить эмбологенную опасность.

Компьютерная томография, используемая для верификации ТЭЛА, не только дорогостоящий, но и небезопасный метод, поэтому необходимость его применения должна иметь убедительные доказательства. Пороговые значения жесткости венозного тромба, установленные с использованием ROC-анализа данных эластографии сдвиговой волной, позволяют персонализировать потребность проведения компьютерной томографии. Хорошее качество и 100% чувствительность моделей зависимости ТЭЛА от величины среднего значения модуля Юнга проксимальной части венозного тромба у пациентов с ТГВ расширяют область применения эластографии сдвиговой волной в клинической практике.

Ограничения исследования

Исследование было одноцентровое с небольшим количеством пациентов. Компьютерную томографию проводили строго по показаниям (наличие клинических признаков ТЭЛА), что не исключает вероятность включения лиц с бессимптомной ТЭЛА в группу пациентов с неосложненным ТГВ. Ограничением ультразвуковой эластографии сдвиговой волной является неудовлетворительное качество визуализации ПВ.

Заключение

При диагностике осложнений ТЭЛА по данным ROC-анализа результатов эластографии сдвиговой волной определены следующие пороговые значения среднего значения модуля Юнга проксимального сегмента тромба: у пациентов с тромбозом ПВ – ≤ 16,7 кПа при длительности заболевания менее 2 недель, ≤ 23,7 кПа при длительности заболевания от 2 недель до 3 месяцев; с тромбозом БВ – ≥ 9,5 и ≥ 24,4 кПа соответственно. Эластография сдвиговой волной тромбов глубоких вен нижних конечностей позволяет выделить пациентов с осложнением массивной ТЭЛА и/или ТЭЛА с ОЛС. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Э.Г. Акрамова – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.П. Капустина – концепция и дизайн статьи, набор клинического материала, сбор материала, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Barco S, Valerio L, Gallo A, Turatti G, Mahmoudpour SH, Ageno W, Castellucci LA, Cesarman-Maus G, Ddungu H, De Paula EV, Dumanterpe M, Goldhaber SZ, Guillermo Esposito MC, Klok FA, Kucher N, McLintock C, Ni Áinle F, Simioni P, Spirk D, Spyropoulos AC, Urano T, Zhai ZG, Hunt BJ, Konstantinides SV. Global reporting of pulmonary embolism-related deaths in the World Health Organization mortality database: Vital registration data from 123 countries. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(5):e12520. doi: 10.1002/rth2.12520.
- Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest*. 2021;160(4):1471–1480. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.016.
- Сажин АВ, Лебедев ИС, Гаврилов СГ, Нечай ТВ, Шишкина ДИ, Нечай ВС, Ефремова ОИ, Кириенко АИ. Источники тромбозов легочных артерий по данным патологоанатомического и клинического исследований. *Флебология*. 2019;13(3):202–210. doi: 10.17116/flebo201913031202.
- Sazhin AV, Lebedev IS, Gavrilov SG, Nechay TV, Shishkina DI, Nechai VS, Efremova OI, Kirienko AI. [Causes of Pulmonary Embolism According to Autopsies and Clinical Examination]. *Flebologiya [Phlebology]*. 2019;13(3):202–210. Russian. doi: 10.17116/flebo201913031202.
- Селиверстов ЕИ, Лобастов КВ, Илюхин ЕА, Ахманова ТВ, Ахметзянов РВ, Ахтямов ИФ, Баринов ВЕ, Бахметьев АС, Белов МВ, Бобров СА, Божкова СА, Бредихин РА, Булатов ВЛ, Вавилова ТВ, Варданян АВ, Воробьева НА, Гаврилов ЕК, Гаврилов СГ, Головина ВИ, Горин АС, Дженина ОВ, Дианов СВ, Ефремова ОИ, Жуковец ВВ, Замятин МН, Игнатьев ИА, Калинин РЕ, Камаев АА, Каплунов ОА, Каримова ГН, Карпенко АА, Касимова АР, Кательницкая ОВ, Кательницкий ИИ, Каторкин СЕ, Князев РИ, Кончугова ТВ, Копенкин СС, Кошевой АП, Кравцов ПФ, Крылов АЮ, Кульчицкая ДБ, Лаберко ЛА, Лебедев ИС, Маланин ДА, Матюшкин АВ, Мжаванадзе НД, Моисеев СВ, Муштин НЕ, Николаева МГ, Пелевин АВ, Петриков АС, Пирадов МА, Пиханова ЖМ, Поддубная ИВ, Порембская ОЯ, Потапов МП, Пырегов АВ, Рачин АП, Рогачевский ОВ, Рябинкина ЮВ, Сапелкин СВ, Соськин ИН, Сорока ВВ, Сушков СА, Счастливцев ИВ, Тихилов РМ, Трякин АА, Фокин АА, Хороненко ВЭ, Хруслов МВ, Цатуриян АБ, Цед АН, Черкашин МА, Чечулова АВ, Чуйко СГ, Шиманко АИ, Шмаков РГ, Явелов ИС, Яшкин МН, Кириенко АИ, Золотухин ИА, Стойко ЮМ, Сучков ИА. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152–296. doi: 10.17116/flebo202317031152.
- Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA, Akhmanova TV, Akhmetzyanov RV, Akhtyamov IF, Barinov VE, Bakhmetiev AS, Belov MV, Bobrov SA, Bozhkova SA, Bredikhin RA, Bulatov VL, Vavilova TV, Vardanyan AV, Vorobiev NA, Gavrilov EK, Gavrilov SG, Golovina VI, Gorin AS, Dzenina OV, Dianov SV, Efremova OI, Zhukovets VV, Zamyatin MN, Ignatiev IA, Kalinin RE, Kamaev AA, Kaplunov OA, Karimova GN, Karpenko AA, Kasimova AR, Katelnitskaya OV, Katelnitsky II, Katorkin SE, Knyazev RI, Konchugova TV, Kopenkin SS, Koshevoy AP, Kravtsov PF, Krylov AYU, Kulchitskaya DB, Laberko LA, Lebedev IS, Malanin DA, Matyushkin AV, Mzhavanadze ND, Moiseev SV, Mushtin NE, Nikolaeva MG, Pelevin AV, Petrikov AS, Piradov MA, Pikhanova ZhM, Poddubnaya IV, Porembskaya OYa, Potapov MP, Pyregov AV, Rachin AP, Rogachevsky OV, Ryabinkina YuV, Sapelkin SV, Sonkin IN, Soroka VV, Sushkov SA, Schastlivtsev IV, Tikhilov RM, Tryakin AA, Fokin AA, Khoronenko VE, Khruslov MV, Tsaturyan AB, Tsed AN, Cherkashin MA, Chechulova AV, Chuiko SG, Shimanko AI, Shmakov RG, Yavelov IS, Yashkin MN, Kirienko AI, Zolotukhin IA, Stoyko YuM, Suchkov IA. Prevention, Diagnostics and Treatment of Deep Vein Thrombosis. Russian Experts Consensus. *Flebologiya [Phlebology]*. 2023;17(3):152–296. Russian. doi: 10.17116/flebo202317031152.
- Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, Castera L, Choi BI, Chou YH, Cosgrove D, Dietrich CF, Ding H, Amy D, Farrokh A, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Nakashima K, Schafer F, Sporea I, Suzuki S, Wilson S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1126–1147. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009.
- Santini P, Esposto G, Ainora ME, Lupascu A, Gasbarrini A, Zocco MA, Pola R. Ultrasound Elastography to Assess Age of Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review. *Diagnostics* (Basel). 2023;13(12):2075. doi: 10.3390/diagnostics13122075.
- Bosio G, Zenati N, Destremes F, Chayer B, Pernod G, Cloutier G. Shear Wave Elastography and Quantitative Ultrasound as Biomarkers to Characterize Deep Vein Thrombosis In Vivo. *J Ultrasound Med*. 2022;41(7):1807–1816. doi: 10.1002/jum.15863.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ni Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
- Durmaz F, Gultekin MA. Efficacy of Shear Wave Elastography in the Differentiation of Acute and Subacute Deep Venous Thrombosis. *Ultrasound Q*. 2021;37(2):168–172. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000563.
- Капустина ЕП, Акрамова ЭГ, Хамзина ФТ, Луканихин ВА, авторы; ФГАОУ ВО КФУ, патентообладатель. Способ ультразвуковой диагностики возраста венозного тромба эластографией сдвиговой волной. Пат. 2780928 Рос. Федерация. Оpubл. 04.10.2022.
- Kapustina EP, Akramova EG, Khamzina FT, Lukanikhin VA, inventors; FGAOU HE KFU, assignee. [Method for ultrasonic diagnosis of the age of a venous thrombus by shear wave elastography]. Russian Federation patent 2780928. 2022 Oct 4.
- Chernysh IN, Nagaswami C, Kosolapova S, Peshkova AD, Cuker A, Cines DB, Cambor CL, Litvinov RI, Weisel JW. The distinctive structure and composition of arterial and venous thrombi and pulmonary emboli. *Sci Rep*. 2020;10(1):5112. doi: 10.1038/s41598-020-59526-x.
- Peshkova AD, Malasyov DV, Bredikhin RA, Le Minh G, Andrianova IA, Tutwiler V, Nagaswami C, Weisel JW, Litvinov RI. Reduced Contraction of Blood Clots in Venous Thromboembolism Is a Potential Thrombogenic and Embologenic Mechanism. *TH Open*. 2018;2(1):e104–e115. doi: 10.1055/s-0038-1635572.



Shear wave elastography values of thrombus in patients with lower extremity deep vein thrombosis for pulmonary embolism detection: the ROC analysis

E.G. Akramova¹ • E.P. Kapustina¹

Rationale: Thrombosis of the iliac (IV) and femoral veins (FV) is one of the most common causes of pulmonary embolism (PE). Modern ultrasound scanners are equipped with the technology of shear wave elastography, which gives a quantitative assessment of thrombus stiffness by Young's modulus reconstruction. However, the lack of convincing data on the role of thrombus stiffness for clinical manifestations of PE hinders the active use of shear wave elastography to diagnose the risk of embolism.

Aim: To determine the threshold values of the venous thrombus Young's modulus for deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremities complicated by massive PE and/or PE with acute cor pulmonale (ACP).

Materials and methods: This was a single center cross-sectional study in 101 patients who were hospitalized with the diagnosis of acute (duration of less than 2 weeks) or subacute (from 2 weeks to 3 months) IV and FV thrombosis. Doppler ultrasound of the lower extremity veins and echocardiography were done in all patients. Forty eight patients with clinical signs of PE had chest computed tomography. The venous thrombus stiffness was assessed by shear wave elastography with the Young's modulus reconstruction. We performed the ROC analysis for mean values of the Young's modulus for proximal segments of IV and FV thrombi in patients with DVT and massive PE and ACP.

Results: PE was diagnosed in 40.6% (26/64) of the patients hospitalized with acute DVT and in 54.1% (20/37) of those with subacute DVT.

Echocardiographic signs of ACP in massive PE were found in 47.4% (9/19) of the patients, in submassive and minor PE in 55.6% (15/27). In DVT complicated with PE, the ROC analysis of the shear wave elastography results gave the following threshold values of the mean Young's modulus for the proximal thrombus segment: for acute IV thrombosis + PE and ACP, ≤ 16.7 kPa (AUC 0.714, sensitivity 100%, specificity 42.1%), in subacute IV thrombosis + PE and APC, ≤ 23.7 kPa (0.939, 100 and 90.9%, respectively), in acute FV thrombosis + massive PE, ≥ 9.5 kPa (0.706, 100 and 50%, respectively), in subacute FV thrombosis + massive PE, ≥ 24.4 kPa (0.550, 60.0 and 68.8%, respectively).

Conclusion: Shear wave elastography of deep vein thrombi of the lower extremities makes it possible to identify patients with PE and ACP during acute and subacute IV thrombosis and to determine massive PE in acute FV thrombosis.

Key words: shear wave ultrasound elastography, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, venous thrombus stiffness

For citation: Akramova EG, Kapustina EP. Shear wave elastography values of thrombus in patients with lower extremity deep vein thrombosis for pulmonary embolism detection: the ROC analysis. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(1):10–16. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-002.

Received 14 January 2024; revised 20 February 2024; accepted 11 March 2024; published online 18 March 2024

Endge G. Akramova – MD, PhD, Associate Professor, Physician, Departments of Ultrasound and Functional Diagnostics, Medical Unit; Professor, Chair of Preventive Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1900-7726>

✉ Ul. Chekhova 1A, Kazan, 420043, Russian Federation. E-mail: akendge@rambler.ru

Ekaterina P. Kapustina – Ultrasound Physician, Department of Ultrasound, Medical Unit; Associate Professor, Chair of Preventive Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1053-7309>. E-mail: kap-katya85@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

E.G. Akramova, the study concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; E.P. Kapustina, the paper concept and design, clinical data collection, statistical analysis, analysis and interpretation of the results, text writing and editing. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹Kazan (Volga Region) Federal University; ul Kremlevskaya 18–1, Kazan, 420008, Russian Federation



Оригинальная статья

Биомаркеры оценки результатов полихимиотерапии больных адренокортикальным раком на основании исследования стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии

Великанова Л.И.¹ • Ворохобина Н.В.¹ • Калугина В.В.¹ • Шафигуллина З.Р.¹ • Малеваная Е.В.¹ • Стрельникова Е.Г.¹ • Бохян В.Ю.²

Обоснование. Эффективность полихимиотерапии (ПХТ) в лечении адренокортикального рака (АКР) оценивается визуализирующими методами исследования по системе RECIST 1.1. Однако наличие субклинических очагов опухоли не позволяет объективно измерить истинную опухолевую массу. Ранее показано, что исследование стероидного метаболома методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) у больных АКР после хирургического лечения дает возможность установить ранние признаки нарушений адреналового стероидогенеза и рецидива адренокарциномы.

Цель – определить биомаркеры ответа на ПХТ у больных АКР после хирургического удаления опухоли на основании исследования стероидного профиля мочи методом ГХ-МС.

Материал и методы. Стероидные профили мочи исследованы методом ГХ-МС на газовом хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-TQ8050 у 30 пациентов с АКР (II, III и IV стадии на этапе установления диагноза) после хирургического лечения и проведения ПХТ 1-й линии (комбинация эпопозида, доксорубина и цисплатина с ежедневным приемом митотана) и ПХТ 2-й линии (гемцитабин в сочетании с капецитабином и приемом митотана). Двадцать пять

больных с гормонально неактивной аденомой составили группу контроля.

Результаты. Ответ на ПХТ по критериям RECIST 1.1 получен у 23 пациентов (группа 1), прогрессирование АКР на фоне ПХТ зарегистрировано у 7 пациентов (группа 2). У больных группы 1 получено снижение экскреции с мочой этиохоланола, прегнандиола и прегнантриола в сравнении с группой контроля. У больных группы 2 экскреция с мочой андрогенов, 5-ене-прегненов и тетрагидро-11-дезоксикортизола (THS) была увеличена в сравнении с показателями больных группы 1 и группы контроля. Получено повышение экскреции с мочой 3 β ,16,20-прегнантиола (3 β ,16,20-dP3) и снижение соотношения 3 α ,16,20-dP3/3 β ,16,20-dP3 у больных с прогрессированием АКР на фоне ПХТ в сравнении с показателями больных АКР с ответом на ПХТ. Установлена чувствительность и специфичность 100% ($p < 0,0001$) пороговых значений экскреции с мочой дегидроэпиандростерона (DHEA ≤ 469 мкг/сут; AUC = 1,0), THS (≤ 223 мкг/сут; AUC = 1,0) и 3 β ,16,20-dP3 (≤ 130 мкг/сут; AUC = 0,986), соотношения 3 α ,16,20-dP3/3 β ,16,20-dP3 ($\geq 2,13$; AUC = 1,0) для оценки эффективности ответа на ПХТ.

Заключение. Методом ГХ-МС получены различные стероидные профили мочи у больных АКР

с ответом на ПХТ и с прогрессированием заболевания на фоне ПХТ. Чувствительность и специфичность 100% пороговых значений экскреции с мочой DHEA, THS, 3 β ,16,20-dP3 и соотношения 3 α ,16,20-dP3/3 β ,16,20-dP3 для оценки результатов ПХТ указывают на возможность применения значений данных показателей в качестве биомаркеров ответа или прогрессирования заболевания у больных АКР в мониторинге проведения ПХТ.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, полихимиотерапия, газовая хромато-масс-спектрометрия, стероидный профиль

Для цитирования: Великанова ЛИ, Ворохобина НВ, Калугина ВВ, Шафигуллина ЗР, Малеваная ЕВ, Стрельникова ЕГ, Бохян ВЮ. Биомаркеры оценки результатов полихимиотерапии больных адренокортикальным раком на основании исследования стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Альманах клинической медицины. 2024;52(1):17–24. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-008.

Поступила 08.02.2024; доработана 24.03.2024; принята к публикации 08.04.2024; опубликована онлайн 12.04.2024



Великанова Людмила Иосифовна – д-р биол. наук, профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией хроматографии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9352-4035>
✉ 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация. E-mail: velikanova46@gmail.com

Ворохобина Наталья Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>. E-mail: natvorokh@mail.ru

Калугина Валентина Викторовна – аспирант кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>. E-mail: kaluginavav@gmail.com

Шафигуллина Зульфия Ривгатовна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8292-8504>. E-mail: zula183@mail.ru

Малеваная Екатерина Валерьевна – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории

хроматографии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0880-0814>. E-mail: e.malevanaia@gmail.com

Стрельникова Елена Геннадьевна – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории хроматографии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1208-8092>. E-mail: Istrelnikova@inbox.ru

Бохян Ваган Юрикович – д-р мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 5 (эндокринной онкологии)²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>. E-mail: v_bokhyan@kand.ru

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

Необходимость проведения адъювантного химиотерапевтического лечения больным адренокортикальным раком (АКР) диктуется частым (до 60–70%) рецидивированием заболевания после хирургического лечения. Местно-распространенный АКР, паллиативное хирургическое лечение, величина индекса пролиферации Ki-67 более 10% – факторы высокого риска рецидива опухоли. Согласно клиническим рекомендациям, таким больным необходимо назначение митотана в комбинации с гидрокортизоном [1, 2]. Определены факторы очень высокого риска прогрессирования заболевания: IV стадия АКР, наличие опухолевого тромбоза нижней полой вены, обширной инвазии сосудистого русла, а также величина Ki-67 более 19%. В данной клинической ситуации больным показано назначение полихимиотерапевтического лечения (ПХТ) 1-й линии этопозидом, цисплатином или карбоплатином (4–6 курсов) в сочетании с митотаном [3, 4].

Система RECIST 1.1 (англ. Response evaluation criteria in solid tumors) применяется для оценки эффективности ПХТ у больных АКР и включает следующие критерии: полный ответ, частичный ответ, прогрессирование заболевания, стабилизация заболевания [4, 5]. Измерению опухолевой ткани визуализирующими методами свойственна вариабельность и недостаточная точность, что может приводить к трудностям в оценке эффективности ПХТ с помощью критериев RECIST 1.1 [1].

Исследователями не определено ни одного надежного предиктивного маркера адъювантной терапии митотаном [5, 6]. Большинство работ направлено на оценку выживаемости больных

АКР с высоким риском рецидива после хирургического лечения в процессе применения адъювантной ПХТ. Выявление биомаркеров ответа на ПХТ у больных АКР является одной из важных проблем в мониторинге химиотерапевтического лечения, поскольку может дать понимание, объясняющее прогрессирование заболевания при стандартной химиотерапии, а также может предложить варианты терапии 2-й линии для улучшения как результатов ПХТ, так и качества жизни [7, 8].

Ранее нами было показано, что исследования стероидного профиля мочи (СПМ) методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) позволяют не только провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных образований надпочечников, но и установить нарушения адреналового стероидогенеза и выявить признаки рецидива адренокарциномы на ранних стадиях заболевания [9, 10]. Таким образом, есть основания полагать, что исследование стероидного метаболома мочи методом ГХ-МС у больных АКР после хирургического лечения откроет новые возможности в поиске дополнительных биомаркеров ответа на химиотерапию.

Цель – определить биомаркеры ответа на ПХТ у больных АКР после хирургического удаления опухоли на основании исследования СПМ методом ГХ-МС.

Материал и методы

Обследовали 30 больных АКР, получивших в период с 2020 по 2023 г. хирургическое лечение и адъювантную ПХТ в Центре патологии надпочечников клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»



Минздрава России, в хирургическом отделении № 5 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Набор пациентов в исследование был проспективным, проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол № 8 от 11.11.2020), от каждого пациента получено согласие на участие в исследовании. Двадцать пять больных с гормонально неактивной аденомой (ГНА) без злокачественного потенциала по шкале L.M. Weiss составили группу контроля (ГК).

По данным компьютерной томографии органов брюшной полости с введением контрастного вещества в дооперационном периоде определяли локализацию первичной опухоли, ее максимальный размер, нативную плотность, наличие инвазии в окружающие ткани, скорость вымывания контрастного вещества. Наличие метастазов опухоли до хирургического лечения, прогрессирование заболевания, эффективность ПХТ (по системе RECIST 1.1) подтверждали на основании данных компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей, малого таза. В группу больных АКР с ответом на ПХТ включали обследованных с полным и частичным ответом по системе RECIST 1.1. Количество баллов по шкале L.M. Weiss определяли по данным патоморфологического исследования послеоперационного материала [1]. Оценку пролиферативной активности клеток опухоли проводили по результатам определения индекса Ki-67 методом иммуногистохимического анализа. Стадию заболевания устанавливали на основании результатов визуализирующих методов обследования и гистологического исследования по классификации ENSAT [11]. В исследование включены пациенты со II, III и IV стадиями заболевания на этапе установления диагноза с суммой баллов ≥ 4 по шкале L.M. Weiss. В исследование не включались пациенты с острыми инфекционными заболеваниями, острой сердечно-сосудистой патологией, тяжелыми психическими заболеваниями, беременные, принимающие комбинированные оральные контрацептивы, имеющие хроническую болезнь почек 3–5-й стадий, печеночную недостаточность.

В качестве первой линии цитотоксической ПХТ у больных с рецидивом опухоли на фоне монотерапии аденолитиком назначали ПХТ 1-й линии в комбинации этопозида, доксорубицина и цисплатина с ежедневным приемом митотана.

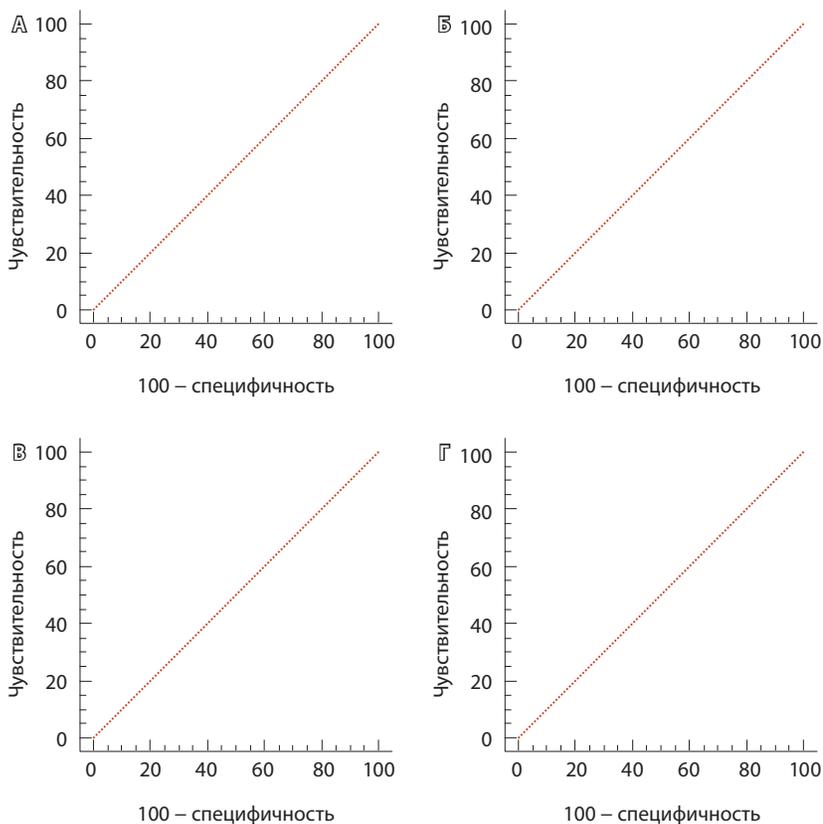
Прогрессирование АКР по критериям RECIST 1.1 после проведения 1-й линии ПХТ служило показанием для назначения 2-й линии ПХТ по следующей схеме: гемцитабин в сочетании с капецитабином и приемом митотана в дозе, обеспечивающей достижение целевых значений аденолитика в крови (14–20 мг/л). У пациентов с АКР с хорошим результатом полихимиотерапевтического лечения по критериям RECIST 1.1 наблюдали исчезновение всех дополнительных очагов и уменьшение размера лимфатических узлов (менее 1 см). Прогрессирование заболевания определяли как однозначную прогрессию дополнительных очагов, появление новых метастазов.

Всем больным АКР после хирургического лечения и проведения ПХТ и пациентам с ГНА проведено исследование СПМ методом ГХ-МС на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-TQ8050 в научно-исследовательской лаборатории хроматографии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России [12]. Метод позволяет определять экскрецию с мочой более 70 стероидов за один анализ.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программных пакетов Statistica (v.10.0). Для сравнения результатов использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Количественные характеристики обследованных представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей [Q1; Q3]. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$. При сравнении 3 групп статистически значимыми считали значения критерия $p < 0,017$ с учетом поправки Бонферрони. Чувствительность и специфичность рассчитана методом ROC (англ. receiver operating characteristic)-анализа (MedCalc Software) и площади под ROC-кривыми (AUC, англ. area under the curve).

Результаты

Больные АКР после хирургического лечения в зависимости от ответа на проведенное химиотерапевтическое лечение были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 23 больных АКР с ответом на ПХТ: 2 больных со II стадией АКР, 14 – с III стадией и 7 – с IV стадией на этапе установления диагноза. Во вторую группу – с прогрессированием АКР на фоне ПХТ – были включены 7 пациентов с IV стадией АКР на этапе установления диагноза. В первой группе 15 больных получали ПХТ 1-й линии (от 2 до 6 циклов), 8 больных – ПХТ 1-й и 2-й линий. Во второй группе все



Чувствительность и специфичность пороговых значений экскреции с мочой дегидроэпиандростерона (А; чувствительность 100%, специфичность 100%, критерий ≤ 469), тетрагидро-11-дезоксикортизола (Б; чувствительность 100%, специфичность 100%, критерий ≤ 223), $3\beta,16,20$ -прегнентриола (В; чувствительность 100%, специфичность 100%, критерий ≤ 130) и соотношения $3\alpha,16,20$ -dP3/ $3\beta,16,20$ -dP3 (Г; чувствительность 100%, специфичность 100%, критерий $> 2,13$) для оценки результатов ответа на полихимиотерапию у больных аденокортикальным раком после хирургического лечения

больные получали ПХТ 1-й и 2-й линии, но эффект по критериям RECIST 1.1 не был получен.

Пациенты из групп 1 и 2 не различались по таким показателям, как возраст, размер опухоли, индекс Ki-67 и количество баллов по шкале L.M. Weiss. Больные с ГНА (ГК) были сопоставимы по возрасту с больными АКР, однако размер опухоли у них был меньше (табл. 1).

Результаты исследования СПМ методом ГХ-МС представлены в табл. 2. У больных АКР с ответом на ПХТ получено снижение экскреции с мочой этиохоланолона (Et), прегнандиола (P2) и прегнантириола (P3) в сравнении с ГК. У больных без ответа на ПХТ получено повышение экскреции с мочой андрогенов: Et, дегидроэпиандростерона (DHEA) и его метаболитов (16-OH-DHEA, андростентриола (dA3), андростендиола-17 β (dA2-17 β) и 16-охо-dA2), P2, P3, 17-гидроксипрегнанола, 5-ене-прегненов (прегнандиола, $3\alpha,16,20$ -прегнентриола ($3\alpha,16,20$ -dP3) и $3\alpha,17,20$ -dP3) и тетрагидро-11-дезоксикортизола (THS) в сравнении с ГК и соответствующими показателями у пациентов с АКР с ответом на ПХТ (см. табл. 2).

У больных АКР 1-й и 2-й групп выявлена экскреция с мочой $3\beta,16,20$ -прегнентриола ($3\beta,16,20$ -dP3), не определяемая у больных ГНА без злокачественного потенциала. У больных АКР с ответом на ПХТ в сравнении с показателями больных АКР без ответа на ПХТ установлено снижение экскреции с мочой $3\beta,16,20$ -dP3 ($p = 0,0005$) и повышение соотношения $3\alpha,16,20$ -dP3/ $3\beta,16,20$ -dP3 до 3,56 (3,04–7,65) в сравнении с соотношением $3\alpha,16,20$ -dP3/ $3\beta,16,20$ -dP3, равным 1,32 (1,00–1,73),

Таблица 1. Клинические данные пациентов с гормонально неактивной аденомой и больных аденокортикальным раком в зависимости от ответа на полихимиотерапию

Показатель, Ме [Q1; Q3]	Больные АКР с ответом на ПХТ (n = 23)	Больные АКР с прогрессированием заболевания на ПХТ (n = 7)	Группа контроля (ГНА) (n = 25)	Значение p
	(1)	(2)	(К)	
Возраст, годы	44 [35; 61]	43 [29; 61]	50 [40; 61]	$p_{(1-к)} = 0,12$ $p_{(1-2)} = 0,46$ $p_{(2-к)} = 0,11$
М:Ж, абс.	6:17	2:5	7:18	
Размер образования, мм	89 [60; 99]	105 [75; 215]	25 [21; 30]	$p_{(1-к)} = 0,0001$ $p_{(1-2)} = 0,39$ $p_{(2-к)} = 0,001$
Ki-67, %	22 [13; 46]	35 [27; 50]	–	$p_{(1-2)} = 0,85$
Количество баллов по L.M. Weiss	4 [4; 8]	7 [6; 9]	0	$p_{(1-2)} = 0,45$

АКР – аденокортикальный рак, ГНА – гормонально неактивная аденома, Ж – женщины, М – мужчины, ПХТ – полихимиотерапия



у больных с прогрессированием заболевания после ПХТ ($p = 0,002$).

По данным ROC-анализа получены пороговые значения экскреции с мочой DHEA ≤ 469 мкг/сут ($AUC = 1,0$), THS ≤ 223 мкг/сут ($AUC = 1,0$) и $3\beta,16,20\text{-dP3} \leq 130$ мкг/сут ($AUC = 0,986$), соотношения $3\alpha,16,20\text{-dP3}/3\beta,16,20\text{-dP3} \geq 2,13$ ($AUC = 1,0$) с чувствительностью

и специфичностью 100% ($p < 0,0001$) для оценки результатов ответа на ПХТ (рисунок).

Обсуждение

Персонализация ПХТ – важная задача лечения больных АКР, решение которой может способствовать увеличению эффективности данной терапии. Исследователи указывают на гетерогенность

Таблица 2. Экскреция с мочой основных биомаркеров аденокарциномы надпочечника после хирургического лечения и проведения полихимиотерапии по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Стероид, Me [Q1; Q3], мкг/сут	Больные АКР с ответом на ПХТ (n = 23)	Больные АКР с прогрессированием заболевания на ПХТ (n = 7)	Группа контроля (ГНА) (n = 25)	Значение p
	(1)	(2)	(К)	
Этиохоланолон (Et)	195 [81; 539]	1416 [1258; 3790]*	589 [360; 720]	$p_{(1-K)} = 0,004$ $p_{(2-K)} = 0,005$
Андростендиол-17 β (dA2-17 β)	41 [22; 121]	291 [129; 434]**	87 [45; 117]	$p_{(1-K)} = 0,23$ $p_{(2-K)} = 0,005$
Дегидроэпиандростерон (DHEA)	109 [23; 311]	1938 [1573; 8473]*	122 [47; 260]	$p_{(1-K)} = 0,95$ $p_{(2-K)} = 0,0004$
16 α -ОН-DHEA	231 [85; 486]	3200 [704; 11600]*	142 [36; 278]	$p_{(1-K)} = 0,29$ $p_{(2-K)} = 0,0007$
16-оксо-андростендиол (16-охо-dA2)	38 [11; 92]	279 [214; 436]*	25 [15; 45]	$p_{(1-K)} = 0,80$ $p_{(2-K)} = 0,012$
Андростентриол (dA3)	111 [54; 333]	2193 [546; 13047]*	142 [96; 279]	$p_{(1-K)} = 0,47$ $p_{(2-K)} = 0,002$
17-ОН-прегнанолон (17-ОНP)	98 [46; 210]	723 [184; 1150]**	197 [104; 267]	$p_{(1-K)} = 0,21$ $p_{(2-K)} = 0,029$
Прегнандиол (P2)	179 [73; 495]	839 [800; 1560]**	443 [270; 644]	$p_{(1-K)} = 0,021$ $p_{(2-K)} = 0,045$
Прегнантриол (P3)	289 [144; 780]	1965 [1605; 5223]*	635 [553; 812]	$p_{(1-K)} = 0,042$ $p_{(2-K)} = 0,013$
Прегнендиол (dP2)	210 [155; 770]	2455 [1441; 3625]*	516 [236; 761]	$p_{(1-K)} = 0,099$ $p_{(2-K)} = 0,004$
3 $\alpha,16,20$ -прегненстриол (3 $\alpha,16,20$ -dP3)	156 [37; 395]	1068 [570; 1137]*	136 [79; 210]	$p_{(1-K)} = 0,73$ $p_{(2-K)} = 0,005$
3 $\alpha,17,20$ -прегненстриол (dP3-3 α)	205 [125; 500]	4994 [1716; 10532]*	168 [131; 276]	$p_{(1-K)} = 0,23$ $p_{(2-K)} = 0,0002$
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	110 [38; 359]	1310 [1076; 2220]*	78 [35; 111]	$p_{(1-K)} = 0,11$ $p_{(2-K)} = 0,0006$
3 $\beta,16,20$ -прегненстриол (3 $\beta,16,20$ -dP3)	40 [27; 90]	617 [378; 681]*	Не обнаружен	–

АКР – аденокарцинома надпочечника, ГНА – гормонально неактивная аденома, ПХТ – полихимиотерапия

* $p < 0,017$, ** $p < 0,005$ – статистическая значимость различий показателей больных АКР без ответа на ПХТ с показателями больных АКР с ответом на ПХТ

Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Калугина В.В., Шафигуллина З.Р., Малеваная Е.В., Стрельникова Е.Г., Бохан В.Ю.

Биомаркеры оценки результатов полихимиотерапии больных аденокарциномой надпочечника на основании исследования стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии



прогноза и чувствительности больных АКР к проводимой химиотерапии. Согласно результатам исследования Firm-АСТ, применение 1-й линии ПХТ по схеме EDP-M (этопозид, доксорубин, цисплатин в сочетании с митотаном) у больных с местно-распространенной опухолью или отдаленными метастазами АКР в послеоперационном периоде ассоциировано с длительностью беспрогрессивной выживаемости 5,1 месяца [13]. Опубликованы данные о больных с более длительным ответом на ПХТ [14]. С учетом различной эффективности и частого развития побочных эффектов выявление предиктивных маркеров химиотерапии позволит увеличить выживаемость с сохранением качества жизни больных с поздними стадиями АКР. Существующие трудности оценки ответа АКР на ПХТ с помощью визуализирующих методов обследования способствуют поиску новых методов определения эффективности данного лечения [15, 16].

Ряд авторов обращает внимание на важность применения методов хромато-масс-спектрометрии в дополнение к существующим способам мониторинга лечения АКР в послеоперационном периоде [9, 17]. В результате проведенных исследований методом ГХ-МС определены хроматографические признаки злокачественности объемного образования надпочечника, а также прогностические маркеры сниженной безрецидивной выживаемости у больных АКР в дооперационном периоде, получены биомаркеры рецидива опухоли после хирургического лечения [18–20].

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № НИОКР 122012100080-3.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Л.И. Великанова – анализ полученных результатов, статистическая обработка данных, написание текста; Н.В. Ворохобина – анализ

В настоящей работе впервые определены хроматографические биомаркеры ответа на ПХТ у больных АКР. К ним отнесены экскреция с мочой DHEA, THS и $3\beta,16,20\text{-dP3}$, а также значение соотношения $3\alpha,16,20\text{-dP3}/3\beta,16,20\text{-dP3}$, получена 100% чувствительность и специфичность их пороговых значений. Это дает основания предположить, что исследование стероидного метаболома мочи методом ГХ-МС может стать неинвазивным, удобным для пациента способом мониторинга химиотерапевтического лечения АКР.

Следующий этап нашей работы – изучение стероидного метаболома мочи больных в динамике химиотерапевтического лечения для выявления предиктивных маркеров терапии.

Заключение

Методом ГХ-МС получены различные СПМ у больных АКР с ответом и прогрессированием заболевания на ПХТ. Чувствительность и специфичность 100% пороговых значений экскреции с мочой DHEA, THS и $3\beta,16,20\text{-dP3}$, соотношения $3\alpha,16,20\text{-dP3}/3\beta,16,20\text{-dP3}$ для оценки эффективности ответа на ПХТ указывают на возможность применения данных биомаркеров в мониторинге проведения ПХТ. Таким образом, исследование СПМ методом ГХ-МС может стать дополнительным к существующим протоколам способом определения маркеров ответа аденокарцином на проведенное химиотерапевтическое лечение. ©

клинико-экспериментальных результатов исследования, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; В.В. Калугина – сбор клинического материала, написание текста; З.Р. Шафигуллина – разработка дизайна клинической части исследования, сбор клинического материала, анализ полученных данных, написание текста; Е.В. Малевая, Е.Г. Стрельникова – проведение исследований методом газовой хромато-масс-спектрометрии, анализ полученных результатов; В.Ю. Бохан – сбор клинического материала, анализ полученных данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, de Krijger R, Porziglia F, Terzolo M, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1476–1490. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099.
2. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(4):G1–G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608.
3. Горбунова ВА, Бельцевич ДГ, Коломейцева АА, Бохан ВЮ, Мельниченко ГА, Переводчикова НИ, Феденко АА. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака коры надпочечника. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-1):545–552. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-545-552. Gorbunova VA, Bel'tsevich DG, Kolomeytseva AA, Bokhyan VYu, Mel'nichenko GA, Perev-



- odchikova NI, Fedenko AA. [Practical guidelines for medical treatment of adrenocortical cancer]. *Malignant Tumours*. 2022;12(3s2-1): 545–552. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-545-552.
4. Гомболевский ВА, Лайпан АШ, Шапиев АН, Владимирский АВ, Морозов СП. Применение критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1). Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 8. М.; 2018. 15 с. Gombolevskiy VA, Laypan ASH, Shapiev AN, Vladimirskiy AV, Morozov SP. [The use of the Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST 1.1)]. The “Best practice in radiological and instrumental diagnostics” series. 8th ed. Moscow; 2018. 15 p. Russian.
 5. Yoon SH, Kim KW, Goo JM, Kim DW, Hahn S. Observer variability in RECIST-based tumour burden measurements: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2016;53:5–15. doi: 10.1016/j.ejca.2015.10.014.
 6. Terzolo M, Fassnacht M. ENDOCRINE TUMOURS: Our experience with the management of patients with non-metastatic adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2022;187(3):R27–R40. doi: 10.1530/EJE-22-0260.
 7. Al-Ward R, Zsembery C, Habra MA. Adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma: prognostic factors and treatment options. *Endocr Oncol*. 2022;2(1):R90–R101. doi: 10.1530/EO-22-0050.
 8. Millis SZ, Ejadi S, Demeure MJ. Molecular Profiling of Refractory Adrenocortical Cancers and Predictive Biomarkers to Therapy. *Biomark Cancer*. 2015;7:69–76. doi: 10.4137/BIC.S34292.
 9. Великанова ЛИ, Ворохобина НВ, Шафигуллина ЗР, Бохан ВЮ, Стилиди ИС, Калугина ВВ, Малеваная ЕВ, Стрельникова ЕГ, Кушлинский НЕ. Исследование стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных адренокортикальным раком в динамике лечения. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(4):277–284. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-041. Velikanova LI, Vorokhobina NV, Shafigullina ZR, Bokhian VY, Stilidi IS, Kalugina VV, Malevanaya EV, Strelnikova EG, Kushlinskii NE. [Study of urine steroid profiles by gas chromatography-mass spectrometry in patients with adrenocortical cancer in the course of treatment]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(4):277–284. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-041.
 10. Великанова ЛИ, Ворохобина НВ, Шафигуллина ЗР, Калугина ВВ, Малеваная ЕВ, Стрельникова ЕГ, Буйнова МО, Лисицын АА, Кушлинский НЕ. Взаимосвязь стероидного метаболома мочи с течением адренокортикального рака. *Альманах клинической медицины*. 2023;51(3):143–153. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-018. Velikanova LI, Vorokhobina NV, Shafigullina ZR, Kalugina VV, Malevanaya EV, Strelnikova EG, Buianova MO, Lisitsyn AA, Kushlinskii NE. [The relationship between urine steroid metabolome and the course of adrenocortical cancer]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(3):143–153. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-018.
 11. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucky P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer*. 2009;115(2):243–250. doi: 10.1002/cncr.24030.
 12. Великанова ЛИ, Стрельникова ЕГ, Обьедкова ЕВ, Кривохижина НС, Шафигуллина ЗР, Григорян К, Поваров ВГ, Москвин АЛ. Получение стероидных профилей мочи больных с инциденталомой надпочечников методом газовой хромато-масс-спектрометрии. *Журнал аналитической химии*. 2016;71(7):775–781. doi: 10.7868/S0044450216070161. Velikanova LI, Strel'nikova EG, Obedkova EV, Krivokhizhina NS, Shafigullina ZR, Grigoryan K, Povarov VG, Moskvina AL. Generation of urinary steroid profiles in patients with adrenal incidentaloma using gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Chem*. 2016;71(7):748–754. doi: 10.1134/S1061934816070169.
 13. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, Welin S, Schade-Brittinger C, Lacroix A, Jarzab B, Sorbye H, Torpy DJ, Stepan V, Schteingart DE, Arlt W, Kroiss M, Lebouleux S, Sperone P, Sundin A, Hermsen I, Hahner S, Willenberg HS, Tabarin A, Quinkler M, de la Fouchardière C, Schlumberger M, Mantero F, Weismann D, Beuschlein F, Gelderblom H, Wilmink H, Sender M, Edgerly M, Kenn W, Fojo T, Müller HH, Skogseid B; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2189–2197. doi: 10.1056/NEJMoa1200966.
 14. Laganà M, Grisanti S, Cosentini D, Ferrari VD, Lazzari B, Ambrosini R, Sardini C, Volta AD, Palumbo C, Poliani PL, Terzolo M, Sigala S, Tiberio GAM, Berruti A. Efficacy of the EDP-M Scheme Plus Adjunctive Surgery in the Management of Patients with Advanced Adrenocortical Carcinoma: The Brescia Experience. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):941. doi: 10.3390/cancers12040941.
 15. Laufs V, Altieri B, Sbiera S, Kircher S, Steinhauer S, Beuschlein F, Quinkler M, Willenberg HS, Rosenwald A, Fassnacht M, Ronchi CL. ERCC1 as predictive biomarker to platinum-based chemotherapy in adrenocortical carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(2):181–188. doi: 10.1530/EJE-17-0788.
 16. Malandrino P, Al Ghuzlan A, Castaing M, Young J, Caillou B, Travagli JP, Elias D, de Baere T, Dromain C, Paci A, Chanson P, Schlumberger M, Lebouleux S, Baudin E. Prognostic markers of survival after combined mitotane- and platinum-based chemotherapy in metastatic adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(3):797–807. doi: 10.1677/ERC-09-0341.
 17. Chortis V, Bancos I, Nijman T, Gilligan LC, Taylor AE, Ronchi CL, O'Reilly MW, Schreiner J, Asia M, Riestler A, Perotti P, Libé R, Quinkler M, Canu L, Paiva I, Bugalho MJ, Kastelan D, Denny MC, Sherlock M, Ambroziak U, Vassiliadi D, Bertherat J, Beuschlein F, Fassnacht M, Deeks JJ, Biehl M, Arlt W. Urine Steroid Metabolomics as a Novel Tool for Detection of Recurrent Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):e307–e318. doi: 10.1210/clinem/dgz141.
 18. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, Libé R, Hughes BA, Schneider P, Smith DJ, Stiekema H, Krone N, Porfiri E, Opocher G, Bertherat J, Mantero F, Allolio B, Terzolo M, Nightingale P, Shackleton CH, Bertagna X, Fassnacht M, Stewart PM. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3775–3784. doi: 10.1210/jc.2011-1565.
 19. Velikanova LI, Shafigullina ZR, Lisitsin AA, Vorokhobina NV, Grigoryan K, Kukhianidze EA, Strelnikova EG, Krivokhizhina NS, Krasnov LM, Fedorov EA, Sablin IV, Moskvina AL, Bessonova EA. Different Types of Urinary Steroid Profiling Obtained by High-Performance Liquid Chromatography and Gas Chromatography-Mass Spectrometry in Patients with Adrenocortical Carcinoma. *Horm Cancer*. 2016;7(5–6):327–335. doi: 10.1007/s12672-016-0267-0.
 20. Калугина ВВ, Ворохобина НВ, Великанова ЛИ, Шафигуллина ЗР, Малеваная ЕВ, Стрельникова ЕГ, Бохан ВЮ, Бритвин ТА, Кушлинский НЕ. Прогностические маркеры рецидива аденокортикального рака у больных после радикального хирургического лечения. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2023;15(2):57–67. doi: 10.17816/mechnikov233493. Kalugina VV, Vorokhobina NV, Velikanova LI, Shafigullina ZR, Malevanaya EV, Strelnikova EG, Bokhyan VY, Britvin TA, Kushlinskii NE. [Prognostic markers of recurrence in adrenocortical carcinoma patients after surgery]. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(2):57–67. Russian. doi: 10.17816/mechnikov233493.



Biomarkers for assessment of the polychemotherapy results in patients with adrenocortical cancer based on gas chromatography-mass spectrometry studies of urine steroid profiles

L.I. Velikanova¹ • N.V. Vorokhobina¹ • V.V. Kalugina¹ • Z.R. Shafigullina¹ • E.V. Malevanaya¹ • E.G. Strelnikova¹ • V.Yu. Bokhyan²

Background: The effectiveness of polychemotherapy (PCT) for adrenocortical cancer (ACC) is assessed by imaging tests with the RECIST 1.1 criteria. However, the presence of subclinical tumor foci does not allow for an objective measurement of the true tumor burden. As shown previously, post-operative assessment of the steroid metabolome by gas chromatography-mass spectrometry (GCMS) in ACC patients makes it possible to identify early signs of adrenal steroidogenesis abnormalities and of the recurrence of adrenocortical carcinoma.

Aim: To identify biomarkers of response to PCT by GCMS study of the urine steroid profile in ACC patients after surgical resection of the tumor.

Materials and methods: Urine steroid profiles were studied by GCMS (Shimadzu GCMS-TQ8050 gas chromatography-mass spectrometer) in 30 ACC patients (stages II, III and IV) after surgery and first line (combination of etoposide, doxorubicin and cisplatin with daily mitotane) and second line (gemcitabine combined with capecitabine and mitotane) PCT. The control group included 25 patients with hormonally inactive adenomas.

Results: The response to PCT according to RECIST 1.1 criteria was obtained in 23 patients (Group 1, responders) and in 7 patients ACC progressed under PCT (Group 2, non-responders). In the responders, the urinary excretion of etiocholanolone, pregnanediol and pregnanetriol was lower than in the control group. The non-responders had higher urinary excretion of androgens, progestogens and tetrahydro-11-deoxycortisol (THS), compared to the responders and the control group. The patients with ACC progression under PCT had an increase in $3\beta,16,20$ -pregnenetriol ($3\beta,16,20$ -dP3) levels and

a decrease of the $3\alpha,16,20$ -dP3/ $3\beta,16,20$ -dP3 ratio, compared to those in the PCT responders. The threshold values for urinary excretion of dehydroepiandrosterone (DHEA, ≤ 469 mcg/24h; AUC = 1.0), THS (≤ 223 mcg/24h; AUC = 1.0), and $3\beta,16,20$ -dP3 (≤ 130 mcg/24h; AUC = 0.986), as well as the $3\alpha,16,20$ -dP3/ $3\beta,16,20$ -dP3 ratio (≥ 2.13 ; AUC = 1.0) had 100% sensitivity and specificity for the assessment of the PCT effectiveness.

Conclusion: Different urine steroid profiles were obtained by GCMS in the ACC patients after PCT with and without treatment response. The 100% sensitivity and specificity of the threshold values for urinary excretion of DHEA, THS, $3\beta,16,20$ -dP3 and the $3\alpha,16,20$ -dP3/ $3\beta,16,20$ -dP3 ratio for the assessment of PCT results indicate the potential to use these parameters as biomarkers of response or progression of the disease in the monitoring of PCT effects in ACC patients.

Key words: adrenocortical cancer, polychemotherapy, gas chromatography-mass spectrometry, steroid profile

For citation: Velikanova LI, Vorokhobina NV, Kalugina VV, Shafigullina ZR, Malevanaya EV, Strelnikova EG, Bokhyan VYu. Biomarkers for assessment of the polychemotherapy results in patients with adrenocortical cancer based on gas chromatography-mass spectrometry studies of urine steroid profiles. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(1):17–24. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-008.

Received 8 February 2024; revised 24 March 2024; accepted 8 April 2024; published online 12 April 2024

Ludmila I. Velikanova – Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of Science and Research Laboratory of Chromatography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9352-4035>

✉ Ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation. E-mail: velikanova46@gmail.com

Natalia V. Vorokhobina – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology named after academician V.G. Baranov¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>. E-mail: natvorokh@mail.ru

Valentina V. Kalugina – Postgraduate Student, Chair of Endocrinology named after academician V.G. Baranov¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>. E-mail: kaluginavav@gmail.com

Zulfiya R. Shafigullina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology named after academician V.G. Baranov¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8292-8504>. E-mail: zula183@mail.ru

Ekaterina V. Malevanaya – PhD (in Chem.), Senior Research Fellow, Science and Research Laboratory of Chromatography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0880-0814>. E-mail: e.malevanaia@gmail.com

Elena G. Strelnikova – PhD (in Chem.), Senior Research Fellow, Science and Research Laboratory of Chromatography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1208-8092>. E-mail: lstrelnikova@inbox.ru

Vahan Yu. Bokhyan – MD, PhD, Head of Surgical Department No. 5 (Endocrine Oncology)²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>. E-mail: v_bokhyan@kand.ru

Funding

The study was performed as a part of the State Task from the Ministry of Health of the Russian Federation No. 122012100080-3.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

L.I. Velikanova, analysis of the results, statistical analysis, text writing; N.V. Vorokhobina, analysis of clinical and experimental study results, text editing, approval of the final version of the manuscript; V.V. Kalugina, clinical data collection, text writing; Z.R. Shafigullina, design of the clinical part of the study, clinical data collection, analysis of the results, text writing; E.V. Malevanaya and E.G. Strelnikova, gas chromatography-mass spectrometry procedures, analysis of the results; V.Yu. Bokhyan, clinical data collection, analysis of the data obtained. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russian Federation



Оригинальная статья

Текстурный анализ данных компьютерно-томографических исследований при светлоклеточном почечно-клеточном раке: воспроизводимость результатов методов 2D- и 3D-сегментации

Хромова С.В.¹ • Кармазановский Г.Г.^{1,2} • Карельская Н.А.¹ • Груздев И.С.¹

Обоснование. Определение степени дифференцировки опухоли на дооперационном этапе имеет большое значение для коррекции тактики ведения пациента и объема оперативного вмешательства. Однако рутинный анализ данных компьютерной томографии (КТ) при светлоклеточном почечно-клеточном раке (скПКР) не позволяет достоверно определить степень дифференцировки опухоли.

Цель – оценить воспроизводимость результатов 2D- и 3D-сегментации опухоли почки в кортикомедуллярную и нефрографическую фазы КТ-исследований, а также воспроизводимость текстурных показателей первого порядка для 2D- и 3D-сегментации опухоли у пациентов с верифицированным скПКР.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены данные КТ-исследований 50 пациентов с морфологически верифицированным скПКР, полученные до хирургического лечения. Группу 1 составили 28 пациентов (29 КТ-исследований) с опухолью почки размером в аксиальной плоскости 4 см и более, группу 2 – 22 пациента (23 исследования) с опухолью почки размером в аксиальной плоскости менее 4 см. Два рентгенолога независимо друг от друга проводили сегментацию опухоли почки в кортикомедуллярную и нефрографическую фазы КТ-исследований, выполненных по стандартному протоколу с болюсным внутривенным контрастным усилением. Двухмерная область интереса (2D ROI) выделялась исследователями

на субъективно выбранном аксиальном срезе, где опухоль имела наибольший размер. При формировании трехмерной области интереса (3D ROI) сегментировался весь объем опухоли. Далее результаты сегментирования и результаты вычисления текстурных показателей первого порядка были подвергнуты статистической обработке, выполненной методом вычисления коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC), с целью определения степени корреляции данных. $ICC \geq 0,75$ определял воспроизводимость результатов сегментирования и текстурных показателей первого порядка.

Результаты. Метод 3D-сегментации скПКР показал наилучшие результаты воспроизводимости ROI независимо от размера опухоли и фазы контрастного усиления КТ-исследования, значения ICC для кортикомедуллярной фазы – 0,961 (95% доверительный интервал 0,946–0,971), нефрографической фазы – 0,969 (0,958; 0,977). Метод 2D-сегментации опухоли показал неудовлетворительную воспроизводимость ROI, значение ICC 0,058 и менее; однако неудовлетворительная воспроизводимость результатов сегментации в группе пациентов с скПКР размером 4 см и более значительно не повлияла на воспроизводимость текстурных показателей Entropy и Energy (хорошая и превосходная корреляция). При 3D-сегментации скПКР большинство текстурных показателей первого порядка были воспроизводимы, за исключением показателя Kurtosis. Показатели Entropy и Energy в обеих группах

пациентов продемонстрировали высокую степень воспроизводимости. При 2D-сегментации опухоли высокая воспроизводимость текстурных показателей первого порядка была получена для показателей Entropy и Energy.

Заключение. Метод 3D-сегментирования данных КТ при скПКР характеризуется высокой воспроизводимостью, при 3D-сегментации воспроизводимы большинство текстурных показателей первого порядка. Метод 2D-сегментирования данных КТ при скПКР демонстрирует низкую воспроизводимость сегментирования, однако часть текстурных показателей первого порядка воспроизводима. В процессе текстурного анализа данных КТ при скПКР могут быть использованы оба метода сегментации.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, текстурный анализ, компьютерная томография, сегментация, воспроизводимость результатов

Для цитирования: Хромова СВ, Кармазановский ГГ, Карельская НА, Груздев ИС. Текстурный анализ данных компьютерно-томографических исследований при светлоклеточном почечно-клеточном раке: воспроизводимость результатов методов 2D- и 3D-сегментации. Альманах клинической медицины. 2024;52(1):25–34. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-007.

Поступила 14.02.2024; доработана 22.03.2024; принята к публикации 03.04.2024; опубликована онлайн 10.04.2024



Почечно-клеточный рак (ПКР) – распространенная злокачественная опухоль, развивается из эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубочек почки, наиболее часто встречается светлоклеточный ПКР (скПКР). Согласно статистике, в 2020 г. количество выявленных случаев ПКР в мире составило 431 288 [1].

Для светлоклеточного и папиллярного ПКР Всемирной организацией здравоохранения и Международной ассоциацией урологических патологов (ISUP) рекомендована четырехступенчатая градация (Grade 1–4) – система определения степени злокачественности опухоли, основанная на ядерных признаках и наличии саркоматоидной/рабдоидной дифференцировки [2].

Компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастным усилением широко используется как метод диагностики и первичного стадирования скПКР. В настоящее время наиболее значимыми характеристиками опухоли для предоперационного стадирования и планирования хирургического лечения скПКР признаны расположение, размер опухоли и признаки ее инвазивного роста [3–6], а структура и характер контрастирования позволяют дифференцировать типы ПКР, но ни один из этих показателей не дает возможности достоверно прогнозировать степень дифференцировки опухоли. Структура скПКР любой степени дифференцировки, как правило, гетерогенная с наличием солидного и кистозного компонентов. Признаки инвазивного роста опухоли, наличие метастазов позволяют предположить низкую степень дифференцировки опухоли, однако не являются достоверными признаками. Как видно на рис. 1, скПКР разной степени дифференцировки по данным КТ выглядят практически идентично: в обоих случаях визуализируется опухолевый тромб в почечной вене с распространением в просвет нижней полой вены. Такие характеристики, как размер опухоли, пофазное накопление контрастного вещества и градиент накопления контрастного вещества при КТ-исследовании, также не являются строго специфичными для разных степеней дифференцировки скПКР (рис. 2).

Текстурный анализ – перспективный метод постпроцессинговой обработки медицинских изображений для объективной, количественной оценки гетерогенности структуры опухоли; этот метод, возможно, позволит в будущем прогнозировать степень морфологической дифференцировки скПКР, а также улучшить стадирование опухоли и повысить точность оценки ответа опухоли на терапию на основании анализа данных

Хромова Станислава Владимировна – аспирант отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8083-4843> ✉ 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Российская Федерация. E-mail: stanislavakhromova@gmail.com

Кармазановский Григорий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения¹; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@yandex.ru

Карельская Наталья Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-8916>. E-mail: karelskaya.n@yandex.ru

Груздев Иван Сергеевич – науч. сотр. отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0781-9898>. E-mail: gruzdev_van@mail.ru

КТ-исследований [7]. Первый этап текстурного анализа – сегментация опухоли, которая может выполняться автоматически (с использованием специального программного обеспечения) или вручную. Способы сегментации опухоли в настоящее время не стандартизированы, и наиболее часто сегментация выполняется исследователями вручную [8].

Цель исследования – оценить воспроизводимость результатов 2D- и 3D-сегментации опухоли в кортикомедуллярную и нефрографическую фазы КТ-исследований, а также воспроизводимость текстурных показателей первого порядка для 2D- и 3D-сегментации опухоли у пациентов с верифицированным скПКР.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены данные 50 пациентов с морфологически верифицированным скПКР, которым на дооперационном этапе была выполнена КТ с внутривенным контрастным усилением в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и сторонних учреждениях в период с января 2019 по декабрь 2020 г. включительно. Двум пациентам КТ выполнялась дважды, соответственно, анализ данных КТ включал 52 исследования. Критериями включения были наличие предоперационного КТ-исследования с внутривенным контрастным усилением, с выполнением стандартных нативной, кортикомедуллярной, нефрографической и экскреторной фаз исследования с толщиной реконструированного слоя не более 2 мм и данных гистологического анализа операционного материала с определением степени дифференцировки опухоли по четырехступенчатой системе WHO/ISUP, принятой с 2016 г. [9].

Дополнительно пациенты были разделены на две группы: в группу 1 включены пациенты с опухолью почки размером в аксиальной плоскости 4 см и более (n = 28, 29 КТ-исследований), в группу 2 вошли пациенты с опухолью почки размером в аксиальной плоскости менее 4 см (n = 22, 23 исследования). Деление на группы в соответствии с размером опухоли (до 4 см или 4 см и более) обосновано классификацией TNM8, согласно которой скПКР менее 4 см по критерию размера соответствует стадии T1a, а скПКР 4 см и более – стадии T1b [10]. Данное исследование было одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (протокол № 008-2022 от 14.10.2022). Поскольку исследование выполняли ретроспективно, не проводили дополнительных

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Российская Федерация

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация



исследований и вмешательств, информированно-добровольного согласия пациентов на участие в нем не требовалось.

Методика выполнения компьютерного томографического исследования

В ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России выполнены 35 КТ-исследований, 17 исследований – в других учреждениях. Методика выполнения исследований была аналогична той, что применялась в работе И.С. Груздева и соавт. [11]. В нашем центре КТ с внутривенным контрастированием выполнялась по стандартному протоколу на компьютерном томографе Philips Ingenuity 64, при этом использовали следующие параметры сканирования: толщина среза 1,5 мм, напряжение на рентгеновской трубке 100 кВ, интервал реконструкции 0,75 мм. Контрастный препарат с концентрацией йода 370 мг/мл вводили с помощью автоматического инжектора со скоростью 3,5 мл/с, с последующим введением физиологического раствора объемом 25 мл со скоростью 3,5 мл/с. Необходимый объем контрастного препарата рассчитывали по формуле: 1 мл/кг массы тела пациента, но не более 100 мл. Отслеживание болюса контрастного препарата выполняли по методике “bolus tracking” с порогом плотности 150 HU на нисходящей грудной аорте на уровне диафрагмы с запуском кортикомедуллярной фазы исследования на 10 с, нефрографической фазы на 40 с, экскреторной фазы исследования на 300 с от момента достижения пороговой плотности крови в аорте 150 HU. КТ в других центрах были выполнены с получением стандартных 4 фаз исследования на томографах с минимальным количеством срезов 32. Толщина среза составляла от 1 до 2 мм, напряжение на рентгеновской трубке варьировало от 100 до 140 кВ.

Текстурный анализ

Для вычисления текстурных показателей использовалось открытое бесплатное программное обеспечение LIFEx (версия v7.1.0, www.lifexsoft.org) [12]. Для выполнения сегментации опухоли почки с последующим проведением текстурного анализа были выбраны кортикомедуллярная и нефрографическая фазы, так как в эти фазы степень гетерогенности опухоли визуально наибольшая. Для устранения различий толщины среза КТ-исследований первым этапом выполнялась повторная выборка (ресэмплинг, англ. resampling). Смысл этапа заключается в приведении данных всех КТ-исследований к единой толщине среза за счет интерполяции данных, в нашем исследовании выбрана толщина среза

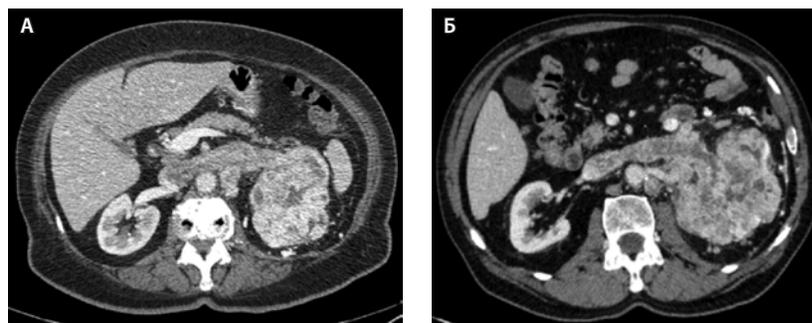


Рис. 1. Светлоклеточный почечно-клеточный рак: **А** – Grade 4 (данные компьютерной томографии пациентки Б.), **Б** – Grade 2 (данные компьютерной томографии пациента Г.). На обоих снимках кортико-медуллярная фаза исследования: гипervasкулярная опухоль солидно-кистозного строения, замещающая паренхиму левой почки, опухолевый тромб в просвете левой почечной вены с распространением в нижнюю полую вену; метастатически измененный регионарный лимфатический узел

в 1 мм. Этот этап потенциально позволяет стандартизировать данные КТ-исследований, полученных на разных томографах.

В процессе обработки данных мы столкнулись с затруднениями на этапе повторной выборки в случаях, когда толщина реконструированного среза превышала 2 мм, поэтому толщина реконструированного среза более 2 мм стала критерием исключения данных КТ из нашего исследования.

Два врача-рентгенолога с опытом абдоминальной визуализации 3 года и 13 лет независимо друг от друга вручную проводили сегментацию опухоли почки методом выделения двухмерной и трехмерной области интереса (2D ROI и 3D ROI)

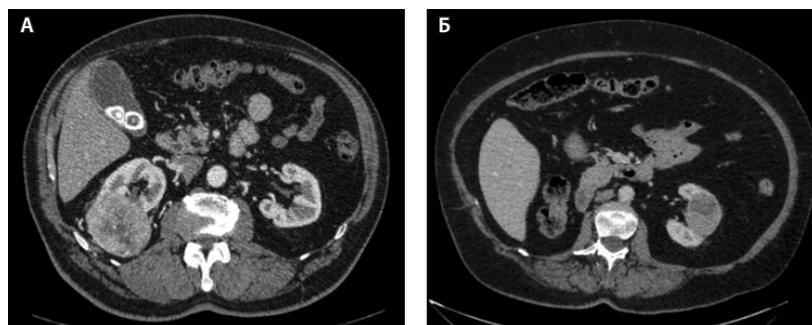


Рис. 2. Светлоклеточный почечно-клеточный рак: **А** – Grade 1 (данные компьютерной томографии пациента С.), кортико-медуллярная фаза исследования: трансмуральная опухоль правой почки размером 6,6 см, с четкими и ровными контурами, прилежит к синусу почки, опухоль имеет солидно-кистозное строение, солидный компонент опухоли накапливает контрастное вещество (КВ) менее интенсивно, чем кортикальный слой почки, градиент накопления КВ солидным компонентом опухоли 50–60 HU. **Б** – Grade 4 (данные компьютерной томографии пациентки Ц.), кортико-медуллярная фаза исследования: трансмуральная опухоль левой почки размером 5,2 см, с четкими и ровными контурами, прилежит к синусу почки, опухоль имеет солидно-кистозное строение, солидный компонент опухоли накапливает КВ менее интенсивно, чем кортикальный слой почки, градиент накопления КВ солидным компонентом опухоли 45–60 HU

в кортикомедуллярную и нефрографическую фазы КТ. Для выделения 2D ROI каждый исследователь независимо субъективно выбирал аксиальный срез, на котором опухоль имела наибольший размер. 2D ROI формировалась без отступа от края опухоли. Для выделения 3D ROI исследователи использовали аксиальные срезы с последующей корректировкой во фронтальной и сагиттальной проекциях. 3D ROI также формировалась без отступа от края опухоли.

Копирование ROI для последующего использования в другую фазу сканирования в нашем исследовании признано нецелесообразным вследствие варьирующего положения почки и, соответственно, положения опухоли почки в разные фазы сканирования, и также значимого различия субъективно определяемых границ опухоли в кортикомедуллярную и нефрографическую фазы.

С целью оптимизации сегментации опухоли почки ROI создавались с использованием фильтра

плотности: минимальное значение для включения в область ROI было 0 HU, максимальное – 300 HU; при наличии в самой опухоли участков вне этого диапазона плотности после создания ROI мы использовали инструмент заполнения (Close). Применение фильтра позволяет избежать случайного включения в ROI перинефральной и синусной жировой клетчатки, кальцинатов в стенках сегментарных ветвей почечной артерии, конкрементов в чашечках почки.

После формирования ROI с использованием пороговых значений плотности (0–300 HU) в части скПКР (преимущественно в 1-й группе пациентов) выявились множественные точечные включения отрицательной плотности. Применение инструмента заполнения (Close) позволило избежать потери потенциально важных данных при последующем расчете текстурных показателей. Необходимо подчеркнуть, что при рутинном анализе КТ-изображений точечный жировой компонент в структуре скПКР не выявляется.

С целью минимизации эффекта цифрового шума и улучшения воспроизводимости текстурных характеристик после формирования ROI применялся фильтр Gaussian Laplacian с условиями Reflect, Periodic, Edge для каждой выделенной зоны интереса. Рабочий процесс показан на рис. 3.

После сегментации опухоли и применения фильтров рассчитывали текстурные показатели для каждой фазы исследования. Из них для статистического анализа были отобраны показатели первого порядка (гистограмма уровня серого): Mean (Средняя интенсивность уровня серого), Skewness (Асимметрия распределения значений относительно среднего значения), Kurtosis (Экссесс, мера «остроконечности» распределения значений в ROI), Entropy (Энтропия, случайность распределения интенсивности уровней серого) и Energy (Энергия, мера величины значений вокселей). Аналогичный анализ в дальнейшем проводился отдельно в двух выделенных группах пациентов.

Статистический анализ

Для оценки межэкспертного согласия при разных способах сегментации при анализе данных двух фаз КТ (кортикомедуллярная, нефрографическая) рассчитывали внутрикласовый коэффициент корреляции и 95% доверительный интервал для него (ICC, двухфакторная смешанная модель, тип «абсолютное согласие») при помощи программы SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США). Корреляция результатов расценивалась как низкая при значении ICC менее 0,5, умеренная – от 0,5 до 0,75, хорошая – от 0,75 до 0,90, превосходная – выше

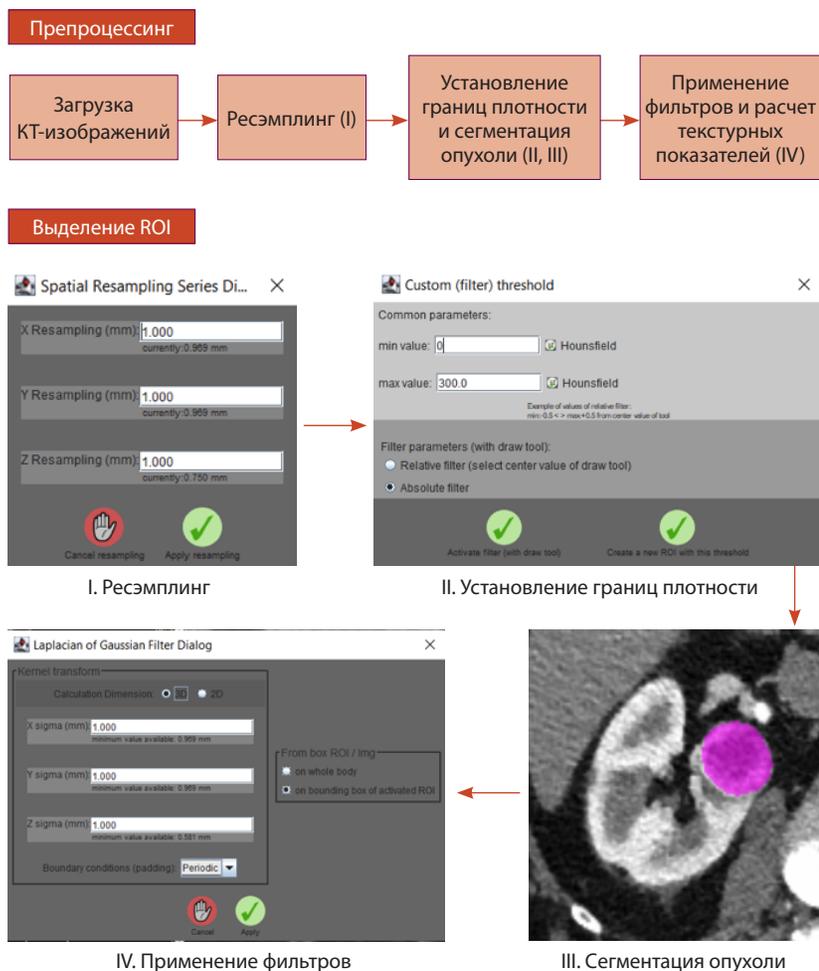


Рис. 3. Рабочий процесс; КТ – компьютерная томография



0,9. Статистический анализ полученных данных выполнялся последовательно для всего массива данных и в двух выделенных группах.

Результаты

На первом этапе статистического анализа оценивалась воспроизводимость результатов сегментации опухоли методами 2D, 3D двумя независимыми исследователями путем сравнения объемов сегментированных опухолей в кортикомедуллярную и нефрографическую фазы КТ-исследования. Способ 3D-сегментации опухоли показал превосходную воспроизводимость результатов как для кортикомедуллярной (ICC 0,961, превосходная корреляция), так и для нефрографической (ICC 0,969, превосходная корреляция) фаз КТ-исследования при скПКР. Анализ данных 2D-сегментации выявил низкую воспроизводимость результатов и для кортикомедуллярной (ICC 0,058), и для нефрографической (ICC 0,057) фаз КТ-исследования при скПКР. Однако при разделении пациентов на группы была выявлена превосходная воспроизводимость результатов сегментации для группы 2 (опухоли размером менее 4 см в аксиальной плоскости) для 2D- и 3D-сегментации ROI, а в случае группы 1 превосходная корреляция результатов была выявлена для данных 3D-сегментации (ICC 0,949), тогда как воспроизводимость результатов 2D-сегментации была крайне низкой (ICC 0,037). Данные ICC для воспроизводимости сегментации опухолей представлены в табл. 1 и 2.

Таким образом, наименее воспроизводимыми оказались результаты сегментации для способа 2D в группе пациентов с размером опухоли 4 см и более в аксиальной плоскости. При ретроспективном анализе положения срезов, которые два

Таблица 1. Результаты анализа воспроизводимости 3D- и 2D-сегментации опухоли в зависимости от фазы КТ-исследования

КТ-исследование (n = 52)	Значение ICC [95% ДИ]	
	3D-сегментация	2D-сегментация
Кортикомедуллярная фаза	0,961 [0,946–0,971]	0,058 [-0,282 – 0,309]
Нефрографическая фаза	0,969 [0,958–0,977]	0,057 [-0,288 – 0,31]

n – количество исследований, ДИ – доверительный интервал, КТ – компьютерная томография

Таблица 2. Результаты анализа воспроизводимости 3D- и 2D-сегментации опухоли для КТ-исследований в зависимости от размера опухоли в аксиальном срезе

Группа	Значение ICC [95% ДИ]	
	3D-сегментация	2D-сегментация
Размер опухоли ≥ 4 см (n = 29)	0,949 [0,932–0,962]	0,037 [-0,282 – 0,279]
Размер опухоли < 4 см (n = 23)	0,983 [0,977–0,988]	0,926 [0,897–0,947]

n – количество исследований, ДИ – доверительный интервал, КТ – компьютерная томография

исследователя независимо и субъективно выбрали при формировании ROI, установлено: выбор среза для 2D-сегментации крупных опухолей двумя исследователями варьирует в пределах 20 близлежащих срезов. Опухоль в этих срезах может иметь разную форму, что, вероятно, обуславливает низкую воспроизводимость результатов 2D-сегментации ROI. Предсказуемо меньшая вариативность выбора среза была в группе пациентов с размером опухоли менее 4 см – в пределах 2–6 близлежащих срезов.

При статистическом анализе корреляции текстурных показателей первого порядка были получены следующие результаты для 3D- (табл. 3) и 2D-сегментации (табл. 4).

Таблица 3. Результаты статистического анализа воспроизводимости текстурных показателей первого порядка для 3D-сегментации

КТ-исследование (n = 52)	Значение ICC [95% ДИ]					
	текстурный показатель					
	Mean	Skewness	Kurtosis	Entropy	Energy	
Кортикомедуллярная фаза	фильтр Edge	0,95 [0,913–0,971]	0,93 [0,877–0,96]	0,921 [0,863–0,955]	0,984 [0,973–0,991]	0,983 [0,97–0,99]
	фильтр Periodic	0,962 [0,934–0,978]	0,937 [0,891–0,964]	0,92 [0,86–0,954]	0,973 [0,953–0,984]	0,969 [0,946–0,982]
	фильтр Reflect	0,962 [0,934–0,979]	0,961 [0,932–0,977]	0,924 [0,867–0,956]	0,987 [0,977–0,993]	0,989 [0,98–0,993]
Нефрографическая фаза	фильтр Edge	0,897 [0,816–0,941]	0,862 [0,759–0,921]	0,599 [0,304–0,769]	0,952 [0,916–0,972]	0,94 [0,895–0,965]
	фильтр Periodic	0,845 [0,728–0,911]	0,798 [0,648–0,884]	0,4 [-0,04 – 0,655]	0,976 [0,957–0,986]	0,976 [0,957–0,986]
	фильтр Reflect	0,922 [0,861–0,956]	0,91 [0,843–0,948]	0,684 [0,453–0,818]	0,987 [0,978–0,993]	0,991 [0,984–0,995]

n – количество исследований, ДИ – доверительный интервал, КТ – компьютерная томография



При 3D-сегментации опухоли большинство текстурных показателей первого порядка были воспроизводимы, за исключением Kurtosis. Для этого показателя значение ICC соответствует умеренной и низкой степени надежности результатов в нефрографическую фазу, однако в кортикомедуллярную фазу результаты были воспроизводимы.

При сравнении воспроизводимости текстурных показателей первого порядка при 3D-сегментации с использованием фильтров Edge, Periodic, Reflect значимых преимуществ какого-либо из способов фильтрации получено не было, воспроизводимость результатов варьирует. Вместе с тем полученный результат может быть учтен, когда в дальнейшем при оценке текстурных показателей при различных степенях дифференцировки ПКР будут выделены наиболее значимые текстурные показатели. Например, перед расчетом показателя Kurtosis для 3D ROI в нефрографическую фазу, вероятно, предпочтительно проводить фильтрацию с использованием фильтра Reflect.

При 2D-сегментации опухоли высокая воспроизводимость текстурных показателей первого порядка была получена для текстурных показателей Entropy и Energy, воспроизводимость остальных текстурных показателей выражено варьировалась в зависимости от выбранной фазы контрастного усиления и используемого фильтра.

Наилучшая воспроизводимость текстурных показателей первого порядка при 2D-сегментации выявлена для кортикомедуллярной фазы при использовании фильтра Edge. Наиболее воспроизводимыми показателями, по нашим данным, стали текстурные показатели Entropy и Energy в обе фазы контрастного усиления и Kurtosis в кортикомедуллярную фазу при использовании

фильтров Periodic и Reflect (значения ICC > 0,8). Неудовлетворительные результаты воспроизводимости при 2D-сегментации выявлены для текстурных показателей Mean, Skewness. Неудовлетворительная воспроизводимость показателей также выявлена при использовании фильтров Periodic и Reflect в нефрографическую фазу для показателя Kurtosis.

При статистическом анализе корреляции текстурных показателей первого порядка в группах 1 (n = 29) и 2 (n = 23) получены следующие результаты воспроизводимости для 2D- и 3D-методов сегментации (табл. 5).

Наилучшая воспроизводимость показателей текстурного анализа первого порядка получена в группе пациентов с размером опухоли менее 4 см в аксиальном срезе (n = 23) при использовании метода 3D-сегментации – значения ICC для всех показателей более 0,94 (превосходная корреляция). Наихудшая воспроизводимость показателей текстурного анализа первого порядка получена в этой же группе пациентов при использовании метода 2D-сегментации. Показатели Entropy и Energy в обеих группах продемонстрировали высокую степень воспроизводимости – для 2D-сегментации в группе 2 ICC равнялся 0,895, для 3D-сегментации в обеих группах и 2D-сегментации в группе 1 показатель ICC был выше 0,9 (превосходная степень корреляции). Во 2-й группе пациентов (n = 23) неудовлетворительной была корреляция показателей Mean, Skewness, Kurtosis при методе сегментации 2D (ICC менее 0,75).

В группе пациентов с размером опухоли 4 см и более (n = 29) выявлена неудовлетворительная воспроизводимость показателей текстурного анализа Skewness (ICC 0,667) для метода

Таблица 4. Результаты статистического анализа воспроизводимости текстурных показателей первого порядка для 2D-сегментации

КТ-исследование (n = 52)	Значение ICC [95% ДИ]					
	текстурный показатель					
	Mean	Skewness	Kurtosis	Entropy	Energy	
Кортикомедуллярная фаза	фильтр Edge	0,781 [0,617–0,874]	0,841 [0,722–0,909]	0,705 [0,484–0,831]	0,91 [0,843–0,948]	0,881 [0,793–0,932]
	фильтр Periodic	0,629 [0,354–0,787]	0,705 [0,483–0,831]	0,871 [0,776–0,926]	0,917 [0,855–0,952]	0,934 [0,885–0,962]
	фильтр Reflect	0,731 [0,532–0,845]	0,741 [0,548–0,852]	0,826 [0,697–0,9]	0,923 [0,867–0,956]	0,935 [0,887–0,963]
Нефрографическая фаза	фильтр Edge	0,868 [0,772–0,924]	0,473 [0,098–0,694]	0,563 [0,247–0,748]	0,824 [0,693–0,899]	0,82 [0,687–0,897]
	фильтр Periodic	0,099 [-0,566 – 0,482]	0,557 [0,224–0,747]	0,405 [-0,031 – 0,658]	0,871 [0,776–0,926]	0,849 [0,738–0,913]
	фильтр Reflect	0,025 [-0,705 – 0,441]	0,353 [-0,094 – 0,622]	0,509 [0,155–0,716]	0,883 [0,796–0,933]	0,878 [0,787–0,93]

n – количество исследований, ДИ – доверительный интервал, КТ – компьютерная томография



Таблица 5. Результаты статистического анализа воспроизводимости текстурных показателей первого порядка для 3D- и 2D-сегментации в зависимости от размера опухоли в аксиальном срезе

Текстурный показатель первого порядка	Значение ICC [95% ДИ]			
	Размер опухоли ≥ 4 см (n = 29)		Размер опухоли < 4 см (n = 23)	
	2D-сегментация	3D-сегментация	2D-сегментация	3D-сегментация
Mean	0,768 [0,68–0,83]	0,905 [0,845–0,938]	0,122 [-0,224 – 0,371]	0,949 [0,929–0,964]
Skewness	0,667 [0,551–0,754]	0,768 [0,687–0,828]	0,542 [0,358–0,673]	0,944 [0,921–0,96]
Kurtosis	0,837 [0,776–0,881]	0,178 [-0,098 – 0,387]	0,467 [0,258–0,618]	0,97 [0,958–0,978]
Entropy	0,911 [0,88–0,934]	0,984 [0,978–0,988]	0,895 [0,854–0,925]	0,978 [0,97–0,985]
Energy	0,94 [0,919–0,955]	0,987 [0,982–0,991]	0,839 [0,775–0,885]	0,962 [0,947–0,973]

n – количество исследований, ДИ – доверительный интервал

2D-сегментации и Kurtosis (ICC 0,178) для метода 3D-сегментации, значения ICC для остальных текстурных показателей были более 0,76 (хорошая степень корреляции).

Обсуждение

КТ-исследования при ПКР широко распространены, выполняются в разных учреждениях с варьирующими параметрами сканирования и алгоритмами постпроцессинговой обработки. Для устранения различий толщины среза КТ-исследований в нашей работе первым этапом выполнялась повторная выборка (ресэмплинг) с целью приведения данных всех КТ-исследований к единой толщине среза в 1 мм за счет интерполяции данных [13]. Этот способ ранее использовался другими авторами [14].

Светлоклеточный почечно-клеточный рак с высокой точностью выявляется при выполнении стандартной мультифазной компьютерной томографии с внутривенным контрастным усилением, однако определение границ опухоли и, соответственно, процесс сегментации опухоли могут представлять значительные трудности. Субъективная оценка границ опухоли двумя рентгенологами в нашем исследовании обуславливает варьирующую воспроизводимость результатов сегментации.

Наличие четкого контура опухоли облегчает выполнение сегментации опухоли. При гистологическом исследовании при скПКР визуализируется псевдокапсула, отграничивающая опухоль от окружающей паренхимы почки. При КТ-исследованиях псевдокапсула не всегда отчетливо дифференцируется, а границы опухоли наиболее достоверно определяются в экскреторную фазу. Вместе с тем наибольшая гетерогенность опухоли, типичная для скПКР, выявляется

в кортикомедулярную и нефрографическую фазы КТ, поэтому именно эти фазы чаще других используются для вычисления текстурных характеристик опухоли [15, 16].

В данном исследовании мы столкнулись с трудностями сегментации как мелких, так и крупных опухолей почки. Мелкие опухоли почки (скПКР размером менее 1 см), как правило, расположены кортикально, имеют относительно гомогенное солидное строение, накопление контрастного вещества, сравнимое с накоплением контрастным веществом кортикальным слоем почки, и только в экскреторную фазу за счет вымывания контрастного вещества границы между опухолью и неизменной паренхимой дифференцируются отчетливо, поэтому сегментация мелких опухолей в традиционно используемые для получения текстурных характеристик кортикомедулярную и нефрографическую фазы КТ затруднена. В нашей работе мы всегда анализировали экскреторную фазу с целью уточнения границ и размеров мелких опухолей, прежде чем приступить к сегментации опухоли в другие фазы исследования, что позволяло потенциально избежать ошибочного включения в ROI неизменной паренхимы почки.

Опухоли почки размерами 4 см и более обычно достигают синуса почки, что обуславливает высокую вероятность ошибочного включения в ROI жировой клетчатки синуса, элементов чашечно-лоханочной системы. Использование пороговых значений плотности при выделении ROI позволяет уменьшить частоту ошибочного включения в ROI жировой клетчатки, кальциатов в стенках почечных артерий, конкрементов в чашечках почки. Варьирующее положение почки и, соответственно, опухоли в разные фазы сканирования не позволяет применить копирование

ROI. Кроме того, границы опухоли в зависимости от степени ее васкуляризации могут субъективно определяться рентгенологом в зависимости от выбора фазы исследования.

После формирования ROI с использованием пороговых значений плотности (0–300 HU) в части скПКР были выявлены точечные включения отрицательной плотности. При гистологическом исследовании в скПКР часто встречаются микроскопические жировые включения [17], но при анализе КТ-данных достоверно оценить плотность точечных участков и надежно установить наличие точечных участков отрицательной (жировой) плотности и их количество невозможно, этот признак скПКР ненадежный, а точечные включения отрицательной плотности воспринимаются рентгенологом как цифровой шум. С целью включения участков отрицательной плотности в ROI после формирования ROI с использованием фильтра плотности мы применяли инструмент заполнения (Close), что позволило избежать потери потенциально важных данных при последующем расчете текстурных показателей.

Перед расчетом текстурных показателей для удаления цифрового шума и улучшения текстурных характеристик применялся фильтр Gaussian Laplacian с условиями Reflect, Periodic, Edge для каждой выделенной зоны интереса, что позволяет улучшить воспроизводимость текстурных показателей [18]. Для крупных опухолей, размером более 6 см, по нашему опыту, в трети случаев расчет текстурных показателей для 3D ROI без применения фильтров резко замедляется или выполняется с множественными ошибками.

Сегментация опухоли методом 2D выполняется намного быстрее, чем методом 3D, особенно в случае крупного размера опухоли с инвазией в синус почки, часто коррекция границ 3D ROI в коронарной и сагиттальной плоскостях занимает больше времени, чем собственно сегментация на аксиальных срезах. При инвазии опухоли в синус почки и просвет почечных вен определение границ опухоли становится еще более субъективным, а надежное исключение из области ROI элементов чашечно-лоханочной системы, сегментарных сосудов почки не представляется возможным. Несмотря на эти ограничения, по данным нашего исследования, способ 3D-сегментации опухоли показал превосходную воспроизводимость результатов как для кортикомедуллярной (ICC 0,961, превосходная корреляция), так и для нефрографической (ICC 0,969, превосходная корреляция) фаз КТ-исследования при скПКР в обоих, выделенных по признаку размера опухоли, группах пациентов. Во 2-й группе пациентов

(опухоли размером менее 4 см) была выявлена превосходная воспроизводимость результатов 2D- и 3D-сегментации ROI.

Для группы 1 (скПКР 4 см и более) воспроизводимость результатов 2D-сегментации была крайне низкой (ICC 0,037). Оказалось, что выбор среза для 2D-сегментации крупных опухолей двумя исследователями варьирует в пределах 20 близлежащих срезов. Варибельность субъективно выбранного среза, по нашему мнению, обуславливает низкую воспроизводимость результатов 2D-сегментации ROI при крупном размере опухоли. Результаты сегментации опухолей малого размера методом 2D, по нашим данным и данным литературы, более воспроизводимы, что обусловлено меньшей варибельностью формы опухоли [19].

Полученные нами результаты демонстрируют высокую воспроизводимость всех текстурных показателей первого порядка при использовании 3D-метода сегментации, высокую воспроизводимость части текстурных показателей первого порядка при использовании 2D-метода сегментации, что позволяет потенциально использовать оба метода сегментации в процессе текстурного анализа данных КТ при скПКР.

Наше исследование имело ряд ограничений: мы использовали данные КТ, полученные в разных центрах на разных томографах, что может влиять на результаты текстурного анализа. В исследовании было включено мало пациентов с опухолями Grade 4, поскольку они редко встречаются. В настоящем исследовании не была выполнена валидация данных, она планируется нами при следующем исследовании на группе пациентов с верифицированным скПКР и КТ с внутривенным контрастированием, выполненным вне нашего центра.

Заключение

Возможность определения степени дифференцировки скПКР на дооперационном этапе с помощью метода текстурного анализа представляется перспективным направлением. Текстурному анализу обязательно предшествует этап сегментации опухоли, в случае скПКР процесс сегментации затруднен вследствие относительно невысокой контрастности опухоль/паренхима почки при КТ-исследованиях, что обуславливает потенциально низкую воспроизводимость сегментации опухоли. Наши результаты демонстрируют высокую воспроизводимость 3D-сегментирования данных КТ при скПКР, а также высокую воспроизводимость большинства текстурных показателей первого порядка при использовании 3D-метода сегментации. Метод 2D-сегментирования данных КТ при скПКР



имеет низкую воспроизводимость сегментирования, однако часть текстурных показателей первого порядка воспроизводима. Варьирующая воспроизводимость текстурных показателей первого порядка

при использовании различных способов фильтрации изображений отражает широкий диапазон возможностей обработки изображений; ценность этих возможностей еще недостаточно изучена. [Ⓔ]

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

С.В. Хромова и Н.А. Карельская – концепция и дизайн исследования, сбор и математический анализ данных, написание текста; Г.Г. Кармазановский и И.С. Груздев – сбор и математический анализ данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO (World Health Organization). Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, France: IARC Press; 2016.
- Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, Mottrie A, Porpiglia F, Porter J, Rogers CG, Russo P, Thompson RH, Uzzo RG, Wood CG, Gill IS. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol.* 2015;68(6):980–992. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.010.
- Kunath F, Schmidt S, Krabbe LM, Miernik A, Dahm P, Cleves A, Walther M, Kroeger N. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD012045. doi: 10.1002/14651858.CD012045.pub2.
- Gershman B, Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Chevillet JC, Leibovich BC. Radical Versus Partial Nephrectomy for cT1 Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2018;74(6):825–832. doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.028.
- Kim SP, Campbell SC, Gill I, Lane BR, Van Poppel H, Smaaldone MC, Volpe A, Kutikov A. Collaborative Review of Risk Benefit Trade-offs Between Partial and Radical Nephrectomy in the Management of Anatomically Complex Renal Masses. *Eur Urol.* 2017;72(1):64–75. doi: 10.1016/j.eururo.2016.11.038.
- Ursprung S, Beer L, Bruining A, Woitek R, Stewart GD, Gallagher FA, Sala E. Radiomics of computed tomography and magnetic resonance imaging in renal cell carcinoma – a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3558–3566. doi: 10.1007/s00330-020-06666-3.
- Posada Calderon L, Eismann L, Reese SW, Reznik E, Hakimi AA. Advances in Imaging-Based Biomarkers in Renal Cell Carcinoma: A Critical Analysis of the Current Literature. *Cancers (Basel).* 2023;15(2):354. doi: 10.3390/cancers15020354.
- Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs – Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93–105. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2010.
- Груздев ИС, Тихонова ВС, Замятина КА, Калдаров АР, Кондратьев ЕВ, Кармазановский ГГ. Компьютерная томография в прогнозировании степени дифференцировки гиперваскулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы: текстурный анализ и характеристики контрастирования. *REJR.* 2021;11(4):105–114. doi: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-105-114.
- Gruzdev IS, Tikhonova VS, Zamyatina KA, Kaldarov AR, Kondrat'ev EV, Karmazanovsky GG. [Computed tomography in prediction of hypervascular pancreatic neuroendocrine tumors grade: texture analysis and contrast enhancement features]. *REJR.* 2021;11(4):105–114. Russian. doi: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-105-114.
- Nioche C, Orhac B, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, Pellot-Barakat C, Sossan M, Frouin F, Buvat I. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res.* 2018;78(16):4786–4789. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125.
- Ligerio M, Jordi-Ollero O, Bernatowicz K, Garcia-Ruiz A, Delgado-Muñoz E, Leiva D, Mast R, Suarez C, Sala-Llonch R, Calvo N, Escobar M, Navarro-Martin A, Villacampa G, Dienstmann R, Perez-Lopez R. Minimizing acquisition-related radiomics variability by image resampling and batch effect correction to allow for large-scale data analysis. *Eur Radiol.* 2021;31(3):1460–1470. doi: 10.1007/s00330-020-07174-0.
- Xue C, Yuan J, Lo GG, Chang ATY, Poon DMC, Wong OL, Zhou Y, Chu WCW. Radiomics feature reliability assessed by intraclass correlation coefficient: a systematic review. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(10):4431–4460. doi: 10.21037/qims-21-86.
- Garnier C, Ferrer L, Vargas J, Gallinato O, Jambon E, Le Bras Y, Bernhard JC, Colin T, Grenier N, Marcelin C. A CT-Based Clinical, Radiological and Radiomic Machine Learning Model for Predicting Malignancy of Solid Renal Tumors (UroC-CR-75). *Diagnostics (Basel).* 2023;13(15):2548. doi: 10.3390/diagnostics13152548.
- Ding J, Xing Z, Jiang Z, Chen J, Pan L, Qiu J, Xing W. CT-based radiomic model predicts high grade of clear cell renal cell carcinoma. *Eur J Radiol.* 2018;103:51–56. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.04.013.
- Zhang Y, Udayakumar D, Cai L, Hu Z, Kapur P, Kho EY, Pavia-Jiménez A, Fulkerson M, de Leon AD, Yuan Q, Dimitrov IE, Yokoo T, Ye J, Mitsche MA, Kim H, McDonald JG, Xi Y, Madhuranthakam AJ, Dwivedi DK, Lenkinski RE, Cadeddu JA, Margulis V, Brugarolas J, DeBerardinis RJ, Pedrosa I. Addressing metabolic heterogeneity in clear cell renal cell carcinoma with quantitative Dixon MRI. *JCI Insight.* 2017;2(15):e94278. doi: 10.1172/jci.insight.94278.
- Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology.* 2016;278(2):563–577. doi: 10.1148/radiol.2015151169.
- Oh S, Sung DJ, Yang KS, Sim KC, Han NY, Park BJ, Kim MJ, Cho SB. Correlation of CT imaging features and tumor size with Fuhrman grade of clear cell renal cell carcinoma. *Acta Radiol.* 2017;58(3):376–384. doi: 10.1177/0284185116649795.



The texture analysis of computed tomography studies in clear cell renal cell carcinoma: reproducibility of 2D and 3D segmentation

S.V. Khromova¹ • G.G. Karmazanovsky^{1,2} • N.A. Karelskaya¹ • I.S. Gruzdev¹

Background: Differentiation of tumor grade at the preoperative stage is of utmost importance for the modification of the treatment strategy and the extent of operation. However, the routine analysis of computed tomography (CT) data in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) does not allow for reliable determination of the tumor grade.

Aim: To assess the reproducibility of the results of 2D and 3D segmentation of a kidney tumor in the cortico-medullary and nephrographic phases of CT studies, as well as the reproducibility of the first order texture parameters for 2D and 3D tumor segmentation in patients with verified ccRCC.

Materials and methods: This retrospective study included the CT data of 50 patients with morphologically verified ccRCC obtained before their surgical treatment. The first patient group included the patients with the renal tumor size in the axial plane of ≥ 4 cm (28 patients, 29 CT studies), and the second patient group included those with the renal tumor size in axial plane of < 4 cm (22 patients, 23 CT studies). Two radiologists independently performed segmentation of the renal tumor in the cortico-medullary and nephrographic phases of CT procedures done under a standard protocol with the bolus intravenous contrast enhancement. A two-dimensional region of interest (2D ROI) was selected by the investigators on a subjectively selected axial slice, where the tumor had the largest size. When forming a three-dimensional region of interest (3D ROI), the entire tumor volume was segmented. Next, the statistical analysis of the segmentation results and the results of calculation of the first order texture indices was performed with calculation of the intra-class correlation coefficient (ICC) to assess the strength of the data correlation. The ICC of ≥ 0.75 demonstrated the reproducibility of the segmentation results and the first order texture indices.

Results: The 3D segmentation method for ccRCC demonstrated the best ROI reproducibility results, regardless of the tumor size and the phase

of contrast enhancement, with the ICC values of 0.961 (95% confidence interval: 0.946–0.971) for the cortico-medullary phase and 0.969 (95% CI: 0.958–0.977) for the nephrographic phase. The 2D tumor segmentation method showed unsatisfactory ROI reproducibility, with the ICC values of ≤ 0.058 ; however, the unsatisfactory reproducibility of the segmentation results in the patients with ccRCC tumor size of ≥ 4 cm did not significantly affect the reproducibility of the Entropy and Energy texture indices (good to excellent correlation). With the 3D segmentation of ccRCC, most first-order texture metrics were reproducible, with the exception of the Kurtosis parameter. The Entropy and Energy scores in both patient groups demonstrated a high degree of reproducibility. In the 2D tumor segmentation, high reproducibility of the first order texture metrics was obtained for the Entropy and Energy indices.

Conclusion: The 3D segmentation of the CT data for ccRCC has high reproducibility, the most first-order textural features were excellently reproducible when segmentations were performed in 3D. The 2D CT data segmentation method for ccRCC demonstrated low reproducibility; however, some of the first order texture indices were reproducible. Both segmentation methods can be used for the texture analysis of CT images.

Key words: renal cell carcinoma, texture analysis, computed tomography, segmentation, reproducibility of results

For citation: Khromova SV, Karmazanovsky GG, Karelskaya NA, Gruzdev IS. The texture analysis of computed tomography studies in clear cell renal cell carcinoma: reproducibility of 2D and 3D segmentation. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(1):25–34. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-007.

Received 14 February 2024; revised 22 March 2024; accepted 03 April 2024; published online 10 April 2024

Stanislava V. Khromova – Postgraduate Student, Department of Radiology and Magnetic Resonance Imaging¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8083-4843>

✉ Ul. Bol'shaya Serpukhovskaya 27, Moscow, 117997, Russian Federation.

E-mail: stanislavakhromova@gmail.com

Grigory G. Karmazanovsky – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Head of Department of Radiological Methods of Diagnosis and Treatment¹; Professor, Chair of X-ray Diagnostics and Treatment, Medical and Biological Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@yandex.ru

Natalia A. Karelskaya – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Radiology and Magnetic Resonance Imaging¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-8916>. E-mail: karelskaya.n@yandex.ru

Ivan S. Gruzdev – Research Fellow, Department of Radiology and Magnetic Resonance Imaging¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0781-9898>. E-mail: gruzdev_van@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

S.V. Khromova and N.A. Karelskaya, the study concept and design, data collection and statistical analysis, text writing; G.G. Karmazanovsky and I.S. Gruzdev, data collection and statistical analysis. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹The National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky; ul. Bol'shaya Serpukhovskaya 27, Moscow, 117997, Russian Federation

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation



Оригинальная статья

Клинические маркеры когнитивных нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, находящихся на диспансерном наблюдении: поперечное исследование

Ефремова О.А.¹ • Дудченко О.В.¹ • Камышникова Л.А.¹ • Проскокова Т.Н.² • Болховитина О.А.¹ • Лысенко Е.В.¹

Ефремова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>

✉ 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Российская Федерация.
E-mail: efreмова.bgu@gmail.com

Дудченко Оксана Валерьевна – аспирант кафедры факультетской терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1706-6738>.
E-mail: oksanadudchenko96@gmail.com

Камышникова Людмила Александровна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>.
E-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

Проскокова Татьяна Николаевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5209-2440>.
E-mail: proskokova2011@yandex.ru

Болховитина Ольга Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7961-4352>. E-mail: bolkhovitina_o@bsu.edu.ru

Лысенко Екатерина Витальевна – аспирант кафедры факультетской терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4515-7178>.
E-mail: stepanchenko.94@mail.ru

Актуальность. Когнитивные нарушения (КН) отмечаются у 25–50% больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Врачи, наблюдающие больных по поводу сердечно-сосудистой патологии, не имеют четких критериев для направления к неврологу с подозрением на КН. Соответственно, пациенты с ХСН не получают своевременного лечения КН.

Цель – определить значимые клинические маркеры КН у больных с ХСН ишемического генеза. **Материал и методы.** В рамках поперечного когортного исследования обследовано 134 пациента с ХСН ишемического генеза (средний возраст $63,36 \pm 10,63$ года; 76,12% мужчин), находившихся на диспансерном наблюдении в городской поликлинике. Всем пациентам проведено тестирование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA); определены основные гемодинамические параметры, липидный профиль, уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), рассчитаны триглицеридно-глюкозный индекс (TuG) и индекс массы тела (ИМТ); измерен сердечно-сосудистый индекс (СЛСИ), выполнены эхокардиография и тест с шестиминутной ходьбой (ТШМХ); по данным анамнеза определена продолжительность ХСН, артериальной гипертонии (АГ) и сахарного диабета (СД).

Результаты. У 85 (63,43%) амбулаторных больных ХСН ишемического генеза выявлены КН (≤ 25 баллов MoCA); группу без КН (> 26 баллов MoCA) составили 49 (36,67%) пациентов. Статистически значимые корреляции установлены между баллами MoCA и СЛСИ (коэффициент частной корреляции (r) = $-0,802$, $p < 0,001$; скорректированный квадрат множественного

коэффициента корреляции (adj. R^2) = $0,881$, $p < 0,001$), MoCA и TuG (r = $-0,357$, $p = 0,029$; adj. $R^2 = 0,363$, $p < 0,001$), MoCA и ТШМХ (r = $-0,211$, $p = 0,037$; $R^2 = 0,696$, $p < 0,001$). Многомерный критерий значимости спланированных сравнений между СЛСИ и баллами MoCA (лямбда Уилкса) составил $0,005$ ($F = 4,74$, $p < 0,001$).

Заключение. Клиническими маркерами КН у больных с ХСН ишемического генеза были СЛСИ, TuG и ТШМХ. При этом установлена прямая связь повышенного СЛСИ с наличием КН независимо от возраста, показателей липидного обмена, структурно-функциональных показателей сердца, длительности ХСН, АГ и СД. Выявление этих маркеров может служить показанием для более тщательного обследования больных ХСН у невролога.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, когнитивные нарушения, MoCA, артериальная жесткость, сердечно-сосудистый индекс, тест ходьбы, эхокардиография

Для цитирования: Ефремова ОА, Дудченко ОВ, Камышникова ЛА, Проскокова ТН, Болховитина ОА, Лысенко ЕВ. Клинические маркеры когнитивных нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, находящихся на диспансерном наблюдении: поперечное исследование. Альманах клинической медицины. 2024;52(1):35–44. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-003.

Поступила 18.01.2024; доработана 14.03.2024; принята к публикации 18.03.2024; опубликована онлайн 01.04.2024

¹ ФГАУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Российская Федерация

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одно из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний в промышленно развитых странах, включая Россию [1–3]. Появляется все больше доказательств того, что когнитивные нарушения (КН) – значимое осложнение ХСН, вносящее существенный вклад в инвалидизацию пациентов [4–6]. Частота КН при ХСН составляет 31% [7], варьируя в диапазоне от 25 до 50% [8]. Механизмы, способствующие развитию КН у больных ХСН, сложны и многофакторны. Они включают нарушение мозгового кровотока вследствие гипоксии и ишемии, а также повышение проницаемости гастроэнцефалического барьера, приводящее к тому, что жидкость, белки и многие токсические вещества проникают во внутримозговые сосуды [9]. Кроме того, повышенная тромбогенность, связанная с ХСН, и системные воспалительные состояния подавляют гиппокампальные процессы обучения и памяти [10].

Чаще ХСН является возрастным заболеванием на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). В ее развитии большую роль играет жесткость артерий, в основе которой лежат распад и фрагментация эластических волокон и разрастание коллагеновых волокон в стенке артерий [11, 12]. Измерение жесткости артерий стало рутинным методом оценки состояния сосудов в клинических условиях. Наиболее часто используемые неинвазивные методы оценки включают измерение плече-лодыжечной скорости пульсовой волны, скорости каротидно-бедренной пульсовой волны и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ), отражающего жесткость от восходящей аорты к артериям лодыжки и демонстрирующего незначительную зависимость от артериального давления во время оценки. Параметр СЛСИ прямо пропорционален ригидности артериальной стенки: чем выше СЛСИ, тем меньше растяжимость артериальной стенки [11].

Триглицеридно-глюкозный индекс (ТyG) признан надежным биомаркером инсулинорезистентности. В последнее время получены данные о том, что ТyG также связан с развитием и прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний [13–15]. Тем не менее применение ТyG в качестве маркера ХСН ишемического генеза систематически не оценивалось. Еще меньше информации имеется о ТyG у больных с КН.

Обследование больных ХСН предполагает оценку не только лабораторных и инстру-

ментальных показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, но и функциональных возможностей сердечной мышцы по результатам теста шестиминутной ходьбы (ТШМХ). Тест оказался эффективным в диагностике повышенного риска падения у пожилых пациентов с ХСН [16]. КН, выявленные с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), коррелировали со старшим возрастом, низким уровнем образования и меньшей дистанцией ТШМХ ($R^2 = 0,27$) [17].

Известно, что сердечная дисфункция приводит к нарушению мозгового кровотока и предрасполагает к снижению когнитивных функций. Одним из постулируемых механизмов, лежащих в основе снижения когнитивных функций при ХСН, является хроническая регионарная гипоперфузия критических областей головного мозга [8]. Предпринимались попытки разработать модель с легко доступными характеристиками пациентов, чтобы идентифицировать больных с ХСН, имеющих высокий риск развития КН и нуждающихся в более детальном обследовании у невролога [18]. Однако четкие клинические предикторы, связанные с ухудшением когнитивной функции у пациентов с ХСН ишемического генеза, на сегодня не определены. Следует также отметить, что КН у пациентов в рутинной практике, как правило, не оцениваются; и адекватное, хотя и запоздалое, лечение назначается только при явной клинической картине [19]. В этой связи целью настоящего исследования было определение значимых клинических маркеров КН у больных ХСН ишемического генеза.

Материал и методы

Поперечное исследование когнитивных способностей проводилось у пациентов с ХСН ишемического генеза ($n = 134$), находившихся на диспансерном наблюдении в городской поликлинике № 2 г. Белгорода.

В исследование включались пациенты в возрасте от 50 до 85 лет со стабильной ХСН (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 55\%$; ишемической этиологии) длительностью от 1 года до 10 лет, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исключались пациенты, имеющие психическое заболевание (по заключению психиатра); стеноз сонной артерии $> 50\%$; имплантированное устройство, препятствующее проведению магнитно-резонансной томографии головы; в анамнезе перенесенные инсульт или



внутричерепное кровоизлияние любой степени тяжести; а также отказавшиеся от участия в исследовании.

С учетом перечисленных критериев соответствия пациентам с ХСН при прохождении общей диспансеризации в период 2021–2023 гг. проводился скрининг когнитивной дисфункции с использованием шкалы MoCA. Показатели MoCA > 26 баллов считались нормальными, а число баллов MoCA ≤ 25 трактовали как наличие КН (на основании критериев клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» 2020 года; https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/617_1).

Алгоритм обследования включал сбор жалоб, анамнеза, в том числе уточнялась продолжительность (в месяцах) таких заболеваний, как ХСН, артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД); проводилось физикальное обследование больных с определением основных гемодинамических параметров, индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле (кг/м²), обследование органов грудной клетки флюорографически и ультразвуковое исследование органов брюшной полости при необходимости.

Все больные были осмотрены врачом-неврологом с целью верификации наличия очаговой неврологической симптоматики или других симптомов, свидетельствующих об острой неврологической патологии в период исследования и о перенесенном в анамнезе инсульте.

Образцы крови собирали у каждого испытуемого утром после 10–12 часов ночного голодания. Измеряли уровни глюкозы в плазме натощак, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП); определяли TuG (по следующей формуле: триглицериды, мг/дл × глюкоза плазмы натощак, мг/дл/2); исследовали уровни мочевой кислоты, мочевины и креатинина с помощью автоматического биохимического анализатора (анализатор 2-канальный параметров гомеостаза, зав. № 204, «Минилаб-701», Россия). Кроме этого, всем больным проводилось определение уровней мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода (ELISA).

Инструментальные методы исследования включали эхокардиографию на аппарате Mindray Z60 (Китай). Определяли ФВ ЛЖ,

индекс объема левого предсердия, индекс массы миокарда ЛЖ. СЛСИ измерялся автоматически во всех случаях с использованием неинвазивного оборудования (Mindray Z60, Китай) в тот же день, что и осуществляли физический осмотр и брали анализы крови. Во всех случаях измерения проводили после 15-минутного отдыха в положении лежа. Всем пациентам делали электрокардиографическое исследование и ТШМХ.

При необходимости больным выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга без контрастирования (на аппарате Siemens Magnetom Essenza 1.5T, Германия). Кроме этого, по показаниям проводилось ультразвуковое триплексное сканирование сосудов шеи и головы (Mindray Z60, Китай).

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен этической комиссией медицинского института Белгородского государственного университета (протокол № 24 от 15.09.2021). Все лица, участвующие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие.

Статистические данные обрабатывали с использованием StatSoft STATISTICA 10.0.1011 Enterprise (x86/x64) (русская версия). Непрерывные данные с нормальным распределением выражались как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), данные с ненормальным распределением отображались как медиана с межквартильным размахом ($Me [25\%; 75\%]$). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных (%) частот. Непрерывные данные сравнивались с помощью t-критерия независимых выборок, U-критерия Манна – Уитни или критерия Краскела – Уоллиса. Категориальные переменные в группах сравнивали критерием хи-квадрат. Для выявления взаимосвязи между показателями использовали линейный регрессионный анализ, дискриминантный анализ, двумерный анализ Спирмена и частный корреляционный анализ. С помощью квадратов множественных коэффициентов корреляции, показывающих уровень значимости выделенных показателей после поправки на мешающие факторы, исследовали наиболее значимые показатели. Для подтверждения полученных результатов использовался дискриминантный анализ. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

**Таблица 1.** Клинико-демографическая и лабораторная характеристика

Параметр	Все больные (n = 134)	MoCA > 26 баллов (n = 49)	MoCA ≤ 25 баллов (n = 85)	Значение p
Возраст, годы	63,36 ± 10,63	59,30 ± 9,97	73,58 ± 6,83	< 0,001
Мужчины, абс. (%)	102 (76,12)	39 (79,59)	63 (74,12)	0,475
Курящие, абс. (%)	38 (28,36)	15 (30,61)	23 (27,06)	0,661
Длительность ХСН, мес.	42 [25; 52]	23 [19; 28]	51 [42; 58]	< 0,001
АГ, абс. (%)	101 (75,37)	30 (61,22)	71 (83,53)	< 0,001
Длительность АГ, мес.	116 [85; 164]	79 [49; 99]	142 [116; 169]	< 0,001
ФК II по NYHA, абс. (%)	102 (76,12)	35 (71,43)	67 (78,82)	0,334
ФК III по NYHA, абс. (%)	32 (23,88)	11 (22,45)	21 (24,71)	0,768
ФП, абс. (%)	25 (18,66)	8 (16,33)	17 (20,0)	0,600
ИМ в анамнезе, абс. (%)	45 (33,58)	12 (24,49)	33 (38,92)	0,091
СД, абс. (%)	39 (29,1)	9 (16,33)	30 (35,29)	0,038
Длительность СД, мес.	30 [24; 48]	25 [20; 29]	36 [27; 52]	< 0,001
ИМТ (кг/м ²)	22,87 ± 4,06	22,87 ± 4,06	24,74 ± 3,85	< 0,001
САД, мм рт. ст.	161,12 ± 27,24	141,46 ± 28,14	179,61 ± 37,15	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	79,21 ± 16,52	72,36 ± 8,15	89,75 ± 11,21	< 0,001
Гиперурикемия, абс. (%)	24 (17,91)	8 (16,33)	16 (18,82)	0,717
Мочевина, ммоль/л	7,2 [6,5; 7,9]	6,2 [5,9; 7,8]	6,9 [5,1; 8,5]	0,105
Креатинин, мкмоль/л	104 [90; 122,0]	92 [77; 115]	123 [87; 147]	0,015
Почечная дисфункция*, абс. (%)	30 (22,39)	7 (14,29)	24 (28,24)	0,066
ГПН, ммоль/л	6,71 [4,9; 7,6]	5,80 [4,1; 7,2]	6,92 [4,9; 8,1]	0,247
Триглицериды, ммоль/л	3,5 [2,7; 5,4]	2,2 [2,0; 3,1]	5,2 [3,5; 6,1]	< 0,001
ОХ, ммоль/л	5,4 [5,1; 6,7]	5,2 [4,8; 6,1]	5,5 [5,2; 7,2]	< 0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,95; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	1,2 [0,9; 1,3]	0,597
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,5 [3,1; 7,4]	3,1 [2,2; 3,5]	6,0 [4,9; 8,2]	0,004
ТyG	7,75 [6,5; 9,1]	6,5 [5,7; 7,4]	8,4 [7,1; 9,4]	< 0,001
ТШМХ, м	380 [300; 450]	500 [439; 510]	300 [300; 390]	< 0,001
СЛСИ	8,4 [6,4; 9,3]	5,7 [5,3; 6,4]	8,9 [8,4; 9,7]	< 0,001
ФВ ЛЖ, %	48 [45; 50]	49 [47; 51]	47 [43; 50]	0,371
ИОЛП, мл/м ²	44 [37; 49]	39 [31; 46]	45 [39; 49]	0,078
ИММЛЖ, г/м ²	141 [122; 162]	137 [114; 152]	146 [139; 175]	0,121
NTproBNP, нг/дл	292 [149; 610]	273 [142; 564]	298 [151; 692]	0,544
MoCA, баллы	24,09 ± 3,08	27,37 ± 1,30	20,56 ± 2,05	< 0,001

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций, NTproBNP – мозговой натрийуретический пептид, NYHA – классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, TyG – триглицеридно-глюкозный индекс, АГ – артериальная гипертония, ГПН – глюкоза плазмы натощак, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМ – инфаркт миокарда, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ОХ – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ТШМХ – тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD) либо медианы и межквартильного размаха (Me [25%; 75%])

p – статистическая значимость различий между группами больных с когнитивными нарушениями (MoCA ≤ 25 баллов) и без таковых (MoCA > 26 баллов)

* Скорость клубочковой фильтрации ≤ 60 мл/мин/1,73 м²



Результаты

Когнитивные нарушения выявлены у 85 из 134 больных ХСН (у них было ≤ 25 баллов МоСА); 49 пациентов КН не имели (> 26 баллов МоСА). В табл. 1 суммированы демографические данные, клинические характеристики и основные параметры структурно-функционального состояния сердца больных, как в общей группе исследования, так и в зависимости от наличия КН.

Среди всех обследованных ($n = 134$) преобладали мужчины (76,12%). Средний возраст пациентов составил 63,36 года. Медиана времени с момента установления диагноза ХСН – 42 месяца. Причиной ХСН во всех случаях была ИБС. На момент обследования больные имели II–III функциональный класс (ФК) ХСН (по NYHA) с преобладанием II ФК (76,12%). Медианное значение ФВ ЛЖ было 48%, при этом половина пациентов ($n = 76$, 56,72%) имели ФВ ЛЖ менее 45%. Подавляющее большинство ($n = 113$, 84,33%) получали оптимальную фармакотерапию ХСН в соответствии с установленными рекомендациями на момент включения в исследование. Треть ($n = 45$, 33,58%) перенесла

инфаркт миокарда, из них 14 человек – 2 инфаркта. Большинство больных (35 из 45) перенесло Q-инфаркт миокарда, из них более чем в половине случаев ($n = 18$) сформировалась аневризма ЛЖ. Из общего числа обследованных коронарография была проведена у 37 (27,61%) больных, стентирование – у 35 (26,12%), аортокоронарное шунтирование – у 2 (1,49%). Сопутствующую АГ имели $\frac{3}{4}$ пациентов ($n = 101$, 75,37%), СД 2-го типа – 29,10% ($n = 39$), почечную дисфункцию (скорость клубочковой фильтрации ≤ 60 мл/мин/1,73 м²) – 22,39% ($n = 30$). Фибрилляция предсердий в различной форме встречалась у 18,66% ($n = 25$) пациентов (см. табл. 1).

Пациенты с выявленными КН (МоСА ≤ 25 баллов) по сравнению с пациентами без КН (МоСА > 26 баллов) были старше ($p < 0,001$), имели более высокие значения систолического и диастолического артериального давления ($p < 0,001$), индекс массы тела ($p < 0,001$), СЛСИ ($p < 0,001$), TuG ($p < 0,001$), повышенные уровни креатинина ($p = 0,015$), ТГ ($p < 0,001$), ОХ ($p < 0,001$) и ХС ЛПНП ($p = 0,004$), а также чаще имели сниженные показатели ТШМХ ($p < 0,001$).

Таблица 2. Корреляция Спирмена и частная корреляция между исследуемыми показателями и МоСА

Показатель	МоСА			
	корреляция Спирмена	значение p	частная корреляция	значение p
Возраст	-0,720	0,041	-0,064	0,593
TuG	-0,338	$< 0,001$	-0,357	0,029
СЛСИ	-0,930	$< 0,001$	-0,802	$< 0,001$
ТШМХ	0,826	$< 0,001$	0,211	0,037
Длительность ХСН	-0,807	0,036	-0,052	0,665
Длительность АГ	-0,760	$< 0,001$	-0,282	0,016
Длительность СД	-0,531	0,028	-0,096	0,419
ТГ	-0,667	$< 0,001$	-0,246	0,036
ОХ	-0,239	0,053	-0,042	0,727
ХС ЛПВП	-0,174	0,054	0,010	0,935
ХС ЛПНП	-0,654	0,032	-0,141	0,233
ФВ ЛЖ	0,267	0,044	0,070	0,556

МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций, r – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости, TuG – триглицеридно-глюкозный индекс, АГ – артериальная гипертензия, ОХ – общий холестерин, СД – сахарный диабет, СЛСИ – сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, ТГ – триглицериды, ТШМХ – тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

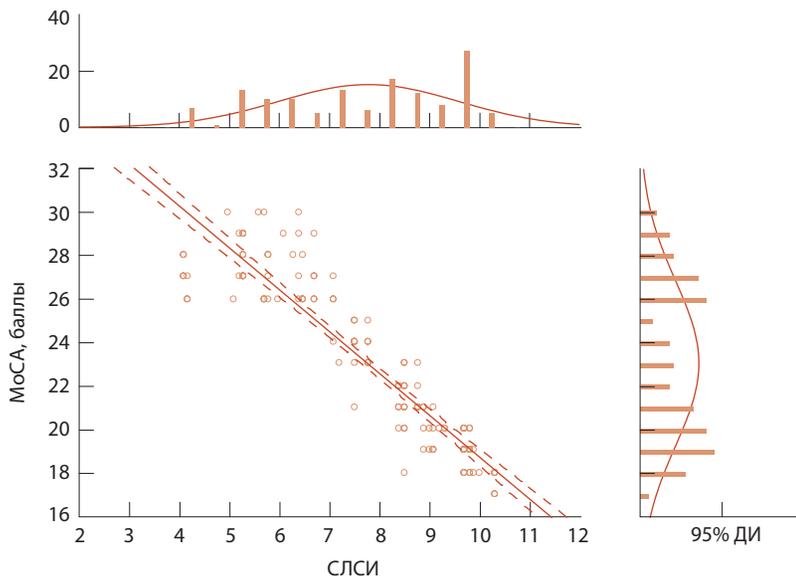


Рис. 1. Линейная регрессионная связь между сердечно-лodyжечным сосудистым индексом (СЛСИ) и баллами Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА); ДИ – доверительный интервал

Снижение баллов МоСА было значимо связано с СД в анамнезе ($p = 0,038$) и с его длительностью ($p < 0,001$), как и с продолжительностью ХСН ($p < 0,001$) и АГ ($p < 0,001$). Группы больных ХСН в зависимости от наличия КН не различались по уровням глюкозы, ХС ЛПВП, NTproBNP, мочевины; по доле пациентов с гиперурикемией, перенесенным инфарктом миокарда, наличием СД и фибрилляции предсердий; по структурно-функциональным параметрам систолической функции ЛЖ сердца. Курение также не влияло на КН (см. табл. 1).

По результатам корреляционного анализа Спирмена (табл. 2) сильную корреляционную связь с баллами МоСА имели следующие показатели: СЛСИ ($r = -0,930$), возраст ($r = -0,720$), ТШМХ ($r = 0,826$), длительность ХСН ($r = -0,807$) и длительность АГ ($r = -0,760$). Средней

силы корреляционная связь отмечена между баллами МоСА и уровнями ТГ ($r = -0,667$), ХС ЛПНП ($r = -0,654$), длительностью СД ($r = -0,531$). Слабая связь определялась с ТуG ($r = -0,338$), ОХ ($r = -0,239$), ХС ЛПВП ($r = -0,174$) и ФВ ЛЖ ($r = -0,267$).

При подсчете частной корреляции статистически значимая связь осталась между баллами МоСА и СЛСИ ($r = -0,802$), ТуG ($r = -0,357$), уровнем ТГ ($r = -0,246$) и ТШМХ ($r = -0,211$).

После полной поправки на ковариаты, включая все изучаемые показатели, с помощью дисперсионного анализа были получены квадраты множественных коэффициентов корреляции (табл. 3). Скорректированный квадрат множественного коэффициента корреляции (adj. R^2) со статистической значимостью $p < 0,001$ равнялся 0,881 для баллов МоСА и СЛСИ, 0,363 – для баллов МоСА и ТуG, 0,696 – для баллов МоСА и ТШМХ.

После анализа взаимосвязей показателей группы больных с баллами МоСА и выделения значимого маркера – СЛСИ (рис. 1) проведен дисперсионный анализ. Многомерный критерий значимости спланированных сравнений между СЛСИ и баллами МоСА (лямбда Уилкса) составил 0,005 (рис. 2), что свидетельствует о значимой взаимосвязи этих показателей при ХСН ишемического генеза независимо от возраста, показателей липидного обмена, структурно-функциональных показателей сердца, длительности ХСН, АГ и СД ($p < 0,001$).

Обсуждение

В настоящем исследовании установлена связь многих клинических характеристик – возраст, показатели липидного обмена, ТуG, СЛСИ, ТШМХ, продолжительность симптомов ХСН, наличие и длительность АГ и СД – с наличием КН по данным МоСА у амбулаторных больных ХСН ишемического генеза. После исключения

Таблица 3. Скорректированная в результате дисперсионного анализа связь между значимыми показателями и МоСА

Показатель	R^2	Adj. R^2	F	Значение p
СЛСИ	0,892	0,881	76,46	< 0,001
ТуG	0,425	0,363	6,82	< 0,001
ТШМХ	0,726	0,696	24,43	< 0,001

Adj. R^2 – скорректированный квадрат множественного коэффициента корреляции, F – статистика со степенями свободы, p – соответствующий F уровень значимости, R^2 – квадрат множественного коэффициента корреляции, ТуG – триглицеридно-глюкозный индекс, СЛСИ – сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, ТШМХ – тест 6-минутной ходьбы



таких ковариат, как возраст, пол, длительность заболеваний, а также факторов с низкой корреляционной связью с баллами МоСА, сохранялась статистически значимая связь между КН и ТуG, ТШМХ, СЛСИ.

Многомерный дисперсионный анализ выявил значимую связь КН с сосудистым фактором, показателем повышенной жесткости артерий – высоким уровнем СЛСИ, что свидетельствует о большом влиянии ригидности сосудов на развитие КН. Дискриминационная способность у СЛСИ была лучше, чем у ТуG или ТШМХ. Это позволяет рекомендовать СЛСИ в качестве предпочтительного параметра для выявления КН у пациентов с ХСН ишемического генеза.

Результаты нашей работы дополняют ранее опубликованные исследования, подтверждая: повышение жесткости артерий при ИБС приводит к развитию КН [7, 8, 18]. Вследствие увеличения жесткости артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях избыточная пульсирующая энергия поступает в микроциркуляторное русло органов-мишеней, и происходит их повреждение [20]. Вместе с тем уменьшение диаметра просвета и разрежение мелких артерий при ХСН увеличивают общее периферическое сопротивление и среднее артериальное давление, что, в свою очередь, приводит к увеличению жесткости крупных артерий [11]. Установлено наличие сильной связи между жесткостью артерий, измеряемой скоростью пульсовой волны и снижением когнитивных функций [11, 20]. Ряд исследований подтвердил отрицательную связь между жесткостью артерий (высокий уровень СЛСИ) и микрососудистым повреждением головного мозга с когнитивной дисфункцией (низкие баллы МоСА), то есть высокая жесткость артерий коррелировала с ускоренным снижением показателя общих когнитивных характеристик [21–23]. Таким образом, оценка скорости пульсовой волны может служить маркером для раннего скрининга лиц с высоким риском снижения когнитивных функций до развития клинических симптомов и принятия мер, направленных на снижение и предотвращение тяжелых цереброваскулярных событий.

В нашей работе значимым фактором, указывающим на наличие КН, оказался ТуG. Этот относительно новый параметр успешно используется для оценки тяжести сердечно-сосудистой патологии, а его включение в клинические диагностические модели может помочь уточнить стратификацию сердечно-сосудистого риска [13]. ТуG как альтернатива индексу

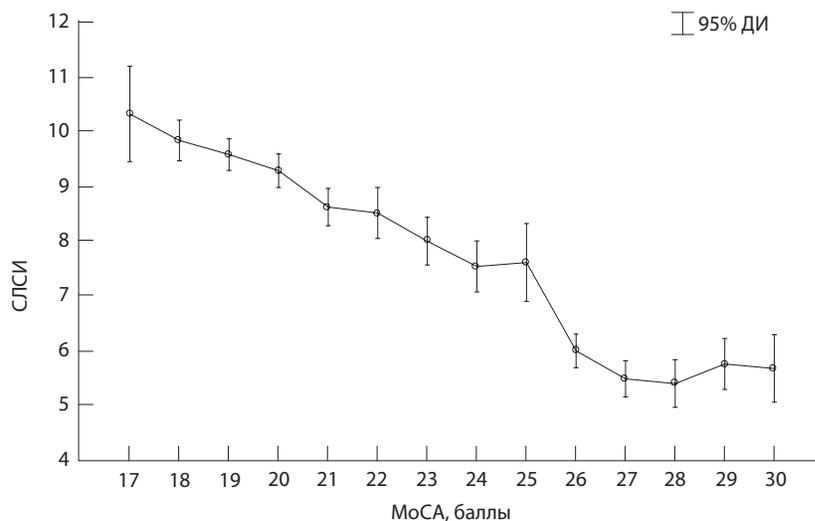


Рис. 2. График взаимосвязи (лямбда Уилкса) между сердечно-лodgeжечным сосудистым индексом (СЛСИ) и баллами Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА); лямбда Уилкса = 0,00473, F (189; 1023,1) = 4,7388, p < 0,001; ДИ – доверительный интервал

инсулинорезистентности показал себя независимым предиктором острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [14]. Связь ТуG с сосудистыми нарушениями доказана в крупномасштабных исследованиях. В частности, прогностическая значимость высоких значений ТуG в отношении развития сердечно-сосудистых событий в течение 3-летнего наблюдения была получена в проспективном когортном исследовании с участием 4530 пациентов с ИБС, у которых ангиографически установлено бифуркационное атеросклеротическое поражение коронарных артерий [15]. В нашем исследовании выявлена тесная отрицательная связь ТуG с КН. Возможный механизм этой связи заключается в сосудистых изменениях при ХСН, которые распространяются и на микрососуды головного мозга.

Еще одним клиническим маркером, имевшим достаточно сильную связь с развитием КН у больных ХСН, был ТШМХ. Его давно используют для уточнения ФК ХСН, прогнозирования смертности и повторной госпитализации у пациентов с сердечной недостаточностью [24, 25]. В поперечном исследовании было доказано, что, с одной стороны, ТШМХ ассоциируется с повышенным риском падений у больных ХСН, с другой – у больных ХСН с повышенным риском падений по сравнению с пациентами без риска падений были хуже результаты ТШМХ, оценки по шкале равновесия Берг, показатели

теста «Встать – сесть 5 раз», время теста «Встань и иди», выше индекс коморбидности Чарлсона, выраженной одышка по шкале mMRC, больше количество падений [16]. ТШМХ был также надежным инструментом для оценки баланса и походки у пожилых людей с деменцией [26]. В нашем исследовании пациенты с деменцией исключались. Тем не менее прямая связь расстояния, пройденного пациентами с ХСН за 6 минут, с баллами MoCA оказалась достаточно высокой.

При интерпретации результатов нашего исследования следует учитывать ряд ограничений. В работу были включены данные пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении в одном регионе, соответственно, полученные результаты нельзя считать репрезентативными для всего населения Российской Федерации. Исследование КН ограничивалось одним скрининговым тестом – MoCa, другие виды нейрокогнитивного обследования не использовались, что снижает объективность диагностики КН. В нашем исследовании частота КН у больных ХСН (63%) превышала аналогичные показатели других авторов (25–50%) [7, 8], но поперечный дизайн исследования не позволил нам выявить возможные причины этого. Предположительно, в рамках проспективного исследования с длительным периодом наблюдения можно будет оценить модифицируемые факторы жесткости сосудистой стенки, воздействие на которые позволит профилактировать развитие КН или замедлить снижение когнитивной функции у больных ХСН.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

О.А. Ефремова – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, редактирование текста; О.В. Дудченко – формирование групп пациентов, сбор и обработка материала, выполнение лабораторных и инструментальных

Заключение

Когнитивные нарушения при ХСН имеют важное клиническое значение, поскольку ухудшают качество жизни, увеличивают заболеваемость и смертность. Кроме того, у больных с КН изменяется поведение по уходу за собой, они перестают соблюдать режим лечения и теряют способность принимать самостоятельные решения. Задача терапевтов, наблюдающих больных с ХСН, – вовремя предположить расстройства когнитивной функции, опираясь на четкие критерии, и направить больных к неврологу.

Наше исследование показало, что при рутинном обследовании пациентов с ХСН необходимо обратить внимание на ряд показателей, которые могут указывать на наличие КН: возраст, повышение ОХ, ХС ЛПНП, TuG, СЛСИ, снижение дистанции ТШМХ, продолжительность ХСН, АГ и СД. Углубленный корреляционный анализ выявил, что показатели TuG, СЛСИ и ТШМХ были независимыми переменными, связанными со снижением когнитивных функций. Дополнительно проведенные регрессионный и дисперсионный анализы позволили выделить наиболее значимый клинический маркер развития КН – высокий уровень СЛСИ. Определение СЛСИ может быть рекомендовано для включения в рутинное обследование больных ХСН ишемического генеза в качестве не только критерия жесткости артериальной стенки, но и маркера возможных КН, что позволит врачам, наблюдающим больных с ХСН, направлять их вовремя на обследование к неврологу. ©

исследований и тестов, анализ полученных данных, написание текста; Л.А. Камышникова – проведение обследования больных, анализ полученных клинических данных, редактирование текста; Т.Н. Проскокова – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, утверждение итогового варианта текста рукописи; О.А. Болховитина – формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Е.В. Лысенко – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, выполнение лабораторных исследований, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Поляков ДС, Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Артемьева ЕГ, Бадин ЮВ, Бакулина ЕВ, Виноградова НГ, Галявич АС, Ионова ТС, Камалов ГМ, Кечеджиева СГ, Козиолова НА, Маленкова ВЮ, Мальчикова СВ, Мареев ЮВ, Смирнова ЕА, Тарловская ЕИ, Щербинина ЕВ, Якушин СС. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдений



- ния? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4–14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemjeva EG, Badin YuV, Bakulina EV, Vinogradova NG, Galyavich AS, Ionova TS, Kamalov GM, Kechedzhieva SG, Koziolova NA, Malenkova VYu, Malchikova SV, Mareev YuV, Smirnova EA, Tarlovskaya EI, Shcherbinina EV, Yakushin SS. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiiia [Cardiology]*. 2021;61(4):4–14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
 3. Roalfe AK, Taylor CJ, Kelder JC, Hoes AW, Hobbs FDR. Diagnosing heart failure in primary care: individual patient data meta-analysis of two European prospective studies. *ESC Heart Fail*. 2021;8(3):2193–2201. doi: 10.1002/ehf2.13311.
 4. Göpfert D, Traub J, Sell R, Homola GA, Vogt M, Pham M, Frantz S, Störk S, Stoll G, Frey A. Profiles of cognitive impairment in chronic heart failure – A cluster analytic approach. *Front Hum Neurosci*. 2023;17:1126553. doi: 10.3389/fnhum.2023.1126553.
 5. Zhang H, Jie Y, Sun Y, Wang X, Gong D, Fan Y. Association of Cognitive Impairment With Mortality and Readmission in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(12):101354. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101354.
 6. Дудченко ОВ, Ефремова ОА, Камышников ЛА, Павлова ЮС, Паюдис АН. Когнитивные нарушения при хронической сердечной недостаточности. Дальневосточный медицинский журнал. 2021;(4):76–81. doi: 10.35177/1994-5191-2021-4-16. Dudchenko OV, Efremova OA, Kamyshnikova LA, Pavlova YuS, Pajudis AN. Cognitive impairment in chronic heart failure. *Far Eastern Medical Journal*. 2021;(4):76–81. Russian. doi: 10.35177/1994-5191-2021-4-16.
 7. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, Leroi I, Connolly MJ. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(5):451.e11–451.e11. doi: 10.1016/j.jamda.2017.01.014.
 8. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav*. 2021;11(6):e02176. doi: 10.1002/brb3.2176.
 9. Ogunshola OO, Al-Ahmad A. HIF-1 at the blood-brain barrier: a mediator of permeability? *High Alt Med Biol*. 2012;13(3):153–161. doi: 10.1089/ham.2012.1052.
 10. Park MS, Kim EJ. A Correlative Relationship Between Heart Failure and Cognitive Impairment: A Narrative Review. *J Korean Med Sci*. 2023;38(39):e334. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e334.
 11. Ma DJ, Lee H, Choi JM, Park HE, Choi SY, Choi HJ. The role of retinal vessel geometry as an indicator of systemic arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1139557. doi: 10.3389/fcvm.2023.1139557.
 12. Rauseo E, Salih A, Raisi-Estabragh Z, Aung N, Khanderia N, Slabaugh GG, Marshall CR, Neubauer S, Radeva P, Galazzo IB, Menegaz G, Petersen SE. Ischemic Heart Disease and Vascular Risk Factors Are Associated With Accelerated Brain Aging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(7):905–915. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.01.016.
 13. Tao LC, Xu JN, Wang TT, Hua F, Li JJ. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):68. doi: 10.1186/s12933-022-01511-x.
 14. Wang L, Cong HL, Zhang JX, Hu YC, Wei A, Zhang YY, Yang H, Ren LB, Qi W, Li WY, Zhang R, Xu JH. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):80. doi: 10.1186/s12933-020-01054-z.
 15. He J, Yuan S, Song C, Song Y, Bian X, Gao G, Dou K. High triglyceride-glucose index predicts cardiovascular events in patients with coronary bifurcation lesions: a large-scale cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):289. doi: 10.1186/s12933-023-02016-x.
 16. Yakut Ozdemir H, Bozdemir Ozel C, Dural M, Yalvac HE, Al A, Murat S, Mert GO, Cavusoglu Y. The 6-minute walk test and fall risk in patients with heart failure: A cross-sectional study. *Heart Lung*. 2024;64:80–85. doi: 10.1016/j.hrtlng.2023.11.012.
 17. Vellone E, Chialà O, Boyne J, Klompstra L, Evangelista LS, Back M, Ben Gal T, Mårtensson J, Strömberg A, Jaarsma T. Cognitive impairment in patients with heart failure: an international study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):46–53. doi: 10.1002/ehf2.12542.
 18. Kuipers S, Greving JP, Brunner-La Rocca HP, Gottesman RF, van Oostenbrugge RJ, Williams NL, Jan Biessels G, Jaap Kappelle L; Heart-Brain Connection consortium. Risk evaluation of cognitive impairment in patients with heart failure: A call for action. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;43:101133. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101133.
 19. Забирова АХ, Бакулин ИС, Пойдашева АГ, Захарова МН, Супонева НА. Когнитивные нарушения и методы их терапии у пациентов с рассеянным склерозом. Альманах клинической медицины. 2023;51(2):110–125. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-009. Zabirowa AK, Bakulin IS, Poydasheva AG, Zakharova MN, Suponeva NA. [Cognitive impairment and its treatment in patients with multiple sclerosis]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(2):110–125. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-009.
 20. Santisteban MM, Iadecola C, Carnevale D. Hypertension, Neurovascular Dysfunction, and Cognitive Impairment. *Hypertension*. 2023;80(1):22–34. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18085.
 21. Araghi M, Shipley MJ, Wilkinson IB, McEniery CM, Valencia-Hernández CA, Kivimäki M, Sabia S, Singh-Manoux A, Brunner EJ. Association of aortic stiffness with cognitive decline: Whitehall II longitudinal cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(9):861–869. doi: 10.1007/s10654-019-00586-3.
 22. Suri S, Chiesa ST, Zsoldos E, Mackay CE, Filippini N, Griffanti L, Mahmood A, Singh-Manoux A, Shipley MJ, Brunner EJ, Kivimäki M, Deanfield JE, Ebmeier KP. Associations between arterial stiffening and brain structure, perfusion, and cognition in the Whitehall II Imaging Substudy: A retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003467. doi: 10.1371/journal.pmed.1003467.
 23. Liu Q, Fang J, Cui C, Dong S, Gao L, Bao J, Li Y, Ma M, Chen N, He L. Association of Aortic Stiffness and Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:680205. doi: 10.3389/fnagi.2021.680205.
 24. Dos Reis Andrade IF, Da Silva Júnior WM, Carvalho VO, Oliveira GU, De Cerqueira Neto ML, Cerqueira TCF, Cacao LAP. Determinants of the distance walked in the six-minute walk test at discharge from patients with heart failure. *Research, Society and Development*. 2023;12(2):e2112229735. doi: 10.33448/rsdv12i2.29735.
 25. Sezgin NH, Acar S, Savci S, Ozcan Kahraman B, Tanriverdi A, Köken Avarar A, Birlilik AM. Determinants of Six-Minute Walk Test Performance in Women with Systemic Sclerosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2023;23(4):489–497.
 26. Chan WLS, Cheung YT, Lee YW, Teo AM, Wo HK, Wong Y. Reliability, Validity, and Minimal Detectable Change of the Backward Walk Test in Older Adults With Dementia. *J Geriatr Phys Ther*. 2022;45(3):145–153. doi: 10.1519/JPT.0000000000000306.



Clinical markers of cognitive impairment in patients with chronic heart failure of ischemic origin during out-patient regular follow-up: a cross-sectional study

O.A. Efremova¹ • O.V. Dudchenko¹ • L.A. Kamyshnikova¹ • T.N. Proskokova² • O.A. Bolkhovitina¹ • E.V. Lysenko¹

Background: Cognitive impairment (CI) is present in 25–50% of chronic heart failure (CHF) patients. Doctors who monitor patients with cardiovascular disorders do not have clearly set criteria for their referral to a neurologist in case of suspected CI. Therefore, CHF patients do not receive treatment for CI on time.

Aim: To identify significant clinical markers of CI in patients with CHF of ischemic origin.

Materials and methods: This cross-sectional cohort study included 134 patients with CHF of ischemic origin (mean age 63.36 ± 10.63 years; men, 76.12%), who were regularly monitored in a municipal polyclinic. All patients were tested for CI with the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA); basic hemodynamic parameters, lipid profile, brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were assessed, and triglyceride-glucose index (TyG) and body mass index (BMI) were calculated. Cardio-ankle vascular index (CAVI) was measured, echocardiography and a 6-minute walk test (SMWT) were performed and past history of CHF, arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) was collected.

Results: CI (MoCA score ≤ 25) was detected in 85 (63.43%) outpatients with CHF of ischemic origin; the group without CI (MoCA score > 26) included 49 (36.67%) patients. There were significant correlations between MoCA and CAVI scores (partial correlation coefficient, $r = -0.802$, $p < 0.001$; adjusted squared multiple correlation coefficient (adj. R^2) =

0.881, $p < 0.001$), MoCA and TyG ($r = -0.357$, $p = 0.029$; adj. $R^2 = 0.363$, $p < 0.001$), MoCA and SMWT ($r = -0.211$, $p = 0.037$; adj. $R^2 = 0.696$, $p < 0.001$). The multivariate test for significance of planned comparisons between CAVI and MoCA scores (Wilks' lambda) was 0.005 ($F = 4.74$; $p < 0.001$).

Conclusion: CAVI, TyG and SMWT values are the clinical markers of CI in patients with CHF of ischemic origin. There is a direct association between increased CAVI and the presence of CI, regardless of age, lipid metabolism parameters, structural and functional heart parameters, CHF duration, AH and DM. Identification of these markers could be an indication for an in-depth assessment of CHF patients by a neurologist.

Key words: heart failure, cognitive disorders, MoCA, arterial stiffness, cardio-ankle vascular index, walking test, echocardiography

For citation: Efremova OA, Dudchenko OV, Kamyshnikova LA, Proskokova TN, Bolkhovitina OA, Lysenko EV. Clinical markers of cognitive impairment in patients with chronic heart failure of ischemic origin during out-patient regular follow-up: a cross-sectional study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(1):35–44. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-003.

Received 18 January 2024; revised 14 March 2024; accepted 18 March 2024; published online 1 April 2024

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

O.A. Efremova, the study concept and design, statistical analysis, analysis of the results, text editing; O.V. Dudchenko, patient recruitment, data collection and management, laboratory and instrumental studies and tests, analysis of the results, text writing; L.A. Kamyshnikova, patient examination, analysis of the clinical results, text editing; T.N. Proskokova, the study concept and design, analysis and interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; O.A. Bolkhovitina, patient recruitment, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing; E.V. Lysenko, the study concept and design, data collection and management, laboratory studies, analysis of the results, statistical analysis, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Olga A. Efremova – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Faculty Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>

✉ Ul. Pobedy 85, Belgorod, 308015, Russian Federation. E-mail: efremova.bgu@gmail.com

Oksana V. Dudchenko – Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1706-6738>. E-mail: oksanadudchenko96@gmail.com

Ludmila A. Kamyshnikova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>. E-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

Tatiana N. Proskokova – MD, PhD, Associate Professor; Professor, Chair of Neurology and Neurosurgery²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5209-2440>. E-mail: proskokova2011@yandex.ru

Olga A. Bolkhovitina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7961-4352>. E-mail: bolkhovitina_o@bsu.edu.ru

Ekaterina V. Lysenko – Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4515-7178>. E-mail: stepanchenko.94@mail.ru

¹Belgorod State University; ul. Pobedy 85, Belgorod, 308015, Russian Federation

²Far-East State Medical University; ul. Murav'eva-Amurskogo 35, Khabarovsk, 680000, Russian Federation



Обзор

Умеренная гиперпролактинемия в клинической практике: диагностические «ловушки» и терапевтическая тактика

Иловайская И.А.¹ • Кручинина Е.В.¹

Иловайская Ирина Адольфовна – д-р мед. наук, доцент, заведующая отделением нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, профессор курса частной эндокринологии на кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Кручинина Елена Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0863>. E-mail: kruchinina.elena@mail.ru

В реальной клинической практике возникают вопросы о целесообразности диагностических и/или лечебных вмешательств при повышении уровня пролактина до 2500 мЕд/мл (100 нг/мл), которое часто называют умеренным, и оно не однозначно указывает на наличие пролактиномы.

Цель – критический обзор литературы, опубликованной за последние 10 лет, в которой отмечены клинические и биохимические особенности пациентов с умеренным повышением уровня пролактина. Проведен поиск в базах данных Pubmed и РИНЦ по ключевым словам “mild hyperprolactinemia” / «умеренная гиперпролактинемия», “women”/«женщины». После исключения исследований, в которых изучались пациенты с первичным гипотиреозом и приемом пролактин-стимулирующих препаратов, а также описаний клинических наблюдений отобрана 21 оригинальная статья с клиническими и биохимическими данными пациенток с умеренной гиперпролактинемией (уровень пролактина менее 2500 мЕд/мл или менее 100 нг/мл). Симптомы умеренной гиперпролактинемии включают нарушения менструального цикла, ановуляторное бесплодие и/или ранние потери беременности, заболевания молочных желез, психоэмоциональные и сексуальные расстройства, метаболические нарушения. Повторное тестирование уровня пролактина с учетом возможного стресса при венопункции позволяет исключить из дальнейшего диагностического поиска 27–28% пациенток. Если подтверждено стойкое повышение уровня пролактина, оправдано выполнение магнитно-резонансной томографии гипофиза. У большинства пациентов со стойким повышением уровня

пролактина при неоднократном определении выявляются изменения гипофиза (в большинстве случаев – микроаденомы гипофиза). Учитывая данные о негативном влиянии даже умеренного повышения уровня пролактина на репродуктивное и метаболическое здоровье, целесообразно назначать препарат первой линии медикаментозной терапии каберголин в дозах, необходимых для достижения нормопролактинемии. Результаты исследований свидетельствуют, что лечение каберголином в дозах, необходимых для нормализации уровня пролактина, приводит к регрессу менструальной дисфункции, уменьшает вероятность ранних потерь беременности, улучшает метаболические показатели пациенток, способствует восстановлению сексуальной функции, снижает уровень депрессии. Это особенно важно в рамках подготовки к беременности для пациенток с нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или ранними потерями беременности.

Ключевые слова: умеренная гиперпролактинемия, овуляторная дисфункция, молочная железа, агонисты дофамина, бесплодие, невынашивание беременности

Для цитирования: Иловайская ИА, Кручинина ЕВ. Умеренная гиперпролактинемия в клинической практике: диагностические «ловушки» и терапевтическая тактика. Альманах клинической медицины. 2024;52(1):45–54. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-009.

Поступила 08.04.2024; доработана 16.04.2024; принята к публикации 20.04.2024; опубликована онлайн 22.04.2024

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Повышение уровня пролактина в крови (гиперпролактинемия) может быть обусловлено разнообразными этиологическими факторами [1–7]. К физиологическим причинам обычно относят стресс, повышение уровня эстрогенов, раздражение передней поверхности грудной клетки, к патологическим – пролактин-секретирующие опухоли гипофиза и применение пролактин-стимулирующих препаратов.

Выделяют следующие показания для определения уровня пролактина в клинической практике: нарушение менструальной функции вследствие овуляторной дисфункции, ановуляторное бесплодие (вне зависимости от наличия менструальной дисфункции), галакторею, гиперандрогенемия, ранние потери беременности [1, 5–9]. С эпидемиологической точки зрения гиперпролактинемия, обусловленная пролактин-секретирующими опухолями гипофиза, наиболее часто встречается у женщин в возрастной группе 25–35 лет [1, 5, 8, 10–13], то есть в когорте молодых женщин, которые заинтересованы в беременности. В связи с тем что с нарушениями менструального цикла и/или фертильности, заболеваниями молочных желез пациентки в первую очередь обращаются к акушерам-гинекологам, гиперпролактинемия часто наблюдается в практике врачей этой специальности.

Между патогенезом гиперпролактинемии и уровнем пролактина имеется прямая взаимосвязь: чем выше уровень пролактина, тем больше вероятность наличия пролактин-секретирующей опухоли гипофиза [1, 8–10, 14, 15]. При микропролактинемах чаще встречается уровень пролактина выше 100 нг/мл (2000 мЕд/л), для макропролактинем характерно стойкое повышение уровня пролактина более 250 нг/мл (5000 мЕд/л). Уровень пролактина ниже этих условных точек отсечения не исключает наличия пролактин-секретирующей аденомы гипофиза, но повышение уровня пролактина менее 5000 мЕд/л может быть обусловлено помимо пролактином также беременностью, стрессом (в том числе при венепункции), приемом фармакотерапии, сдавлением ножки гипофиза объемным образованием гипофиза без пролактин-секретирующей активности и другими факторами [1, 16–23]. Точки отсечения уровня пролактина для дифференциальной диагностики верифицированной пролактиномы и гормонально-неактивной аденомы гипофиза со сдавлением ножки гипофиза варьируют от 38 до 200 нг/мл [16, 23–26]. Таким образом, четкие границы уровня пролактина, указывающие на генез данных

гормональных нарушений, не определены в силу значительного перехлеста показателей.

Вместе с тем, чем меньше степень повышения уровня пролактина по сравнению с референсными значениями, тем выше вероятность физиологической гиперпролактинемии и тем больше искушение не проводить полный диагностический поиск. Именно поэтому в реальной клинической практике до сих пор остаются вопросы о целесообразности тех или иных диагностических и/или лечебных вмешательств при повышении уровня пролактина, которое не указывает однозначно на наличие пролактиномы. Такую гиперпролактинемия часто называют умеренной, подчеркивая незначительное превышение верхней границы референсных значений.

Для того чтобы подтвердить или опровергнуть необходимость выполнения диагностического поиска при умеренной гиперпролактинемии, мы провели критический обзор литературы, опубликованной за последние 10 лет. Отбирались публикации результатов исследований, в которых были отмечены клинические и биохимические особенности пациентов с «умеренным» повышением уровня пролактина (уровень пролактина менее 100 нг/мл или менее 2500 мЕд/л); описания клинических наблюдений исключались. В базах данных Pubmed и Российский индекс научного цитирования (elibrary.ru) проведен поиск по ключевым словам “mild hyperprolactinemia” / «умеренная гиперпролактинемия» и “women”/«женщины». Всего найдены 93 публикации, из которых критериям отбора отвечала 21 оригинальная работа.

Клинические особенности умеренной гиперпролактинемии

Исследуя клиническую симптоматику у пациенток с гиперпролактинемией, мы заметили, что диапазон значений уровня пролактина до 2000 мЕд/л наиболее часто встречается при идиопатической гиперпролактинемии (67,8%) и микропролактинемах (65,3%) [27]. При этом клинические проявления не различаются в зависимости от степени повышения уровня пролактина [27]. В одноцентровом исследовании M. Mahzari и соавт. средний уровень пролактина в момент диагностики составил 1185 мЕд/мл, что свидетельствует о высокой распространенности умеренной гиперпролактинемии [28]. Клиническая симптоматика у пациентов в этом исследовании также не различалась в зависимости от уровня пролактина [29].

L. Zhang и соавт. изучали причины потерь беременности и показали, что у 52% женщин с привычным невынашиванием отмечались



эндокринные нарушения, наиболее распространенными из них были тиреоидная дисфункция (24%), гиперпролактинемия (17%), ожирение (10%) и синдром поликистозных яичников (10%) [30]. Авторы не указали причины повышения уровня пролактина, однако выявили связь между гиперпролактинемией и ранними потерями беременности у женщин с исходно овуляторными циклами. Отчасти эта находка подтверждается результатами систематического обзора и метаанализа, проведенного Н. Chen и соавт., согласно которым у женщин с идиопатической гиперпролактинемией и привычным невынашиванием применение агонистов дофамина повышало частоту живорождения [31], однако полученные данные были очень низкого качества и нуждаются в проверке в больших хорошо спланированных исследованиях. В недавнем одноцентровом исследовании М. Wojsik и соавт. сделали вывод о том, что умеренная гиперпролактинемия не оказывает влияния на исход лечения бесплодия [29]. Среди пациенток с бесплодием у 71,5% (575/804) женщин была регулярная овуляция, у 28,5% (229/804) – олигоовуляция/ановуляция, частота гиперпролактинемии была выше в группе с овуляцией, чем в группе с олигоовуляцией/ановуляцией (26,8% против 14,4%; отношение шансов 2,2; 95% доверительный интервал 1,4–3,2). При этом в обеих группах преобладали женщины с уровнем пролактина менее 50 нг/мл, значимая гиперпролактинемия (более 100 нг/мл) отмечалась в 0,9 и 0,2% случаев соответственно. После лечения бесплодия частота живорождения у женщин с повышенным и нормальным уровнями пролактина была одинаковой (42,8% против 46,7%). Авторы предложили не определять уровень пролактина в сыворотке крови у женщин с овуляторными циклами, так как наблюдается незначительное повышение уровня пролактина, которое не имеет клинического значения в контексте применения вспомогательных репродуктивных технологий [29].

Р. Triggianese и соавт. в своем исследовании нейроэндокринно-иммунных взаимодействий отметили более высокие уровни базального пролактина у женщин с первичным бесплодием и привычным невынашиванием по сравнению с контрольной группой здоровых женщин, при этом уровень пролактина (как базальный, так и стимулированный в тесте с тиреотропин-релизинг-гормоном) прямо коррелировал с концентрацией клеток натуральных киллеров [32]. Это может свидетельствовать о том, что умеренное повышение уровня пролактина без органического поражения гипоталамо-гипофизарной области

является отражением иммунной дисфункции как причины бесплодия и невынашивания.

Наряду с регуляцией менструального цикла еще одна точка приложения биологических эффектов пролактина – молочная железа. Избыток пролактина стимулирует пролиферативные процессы в молочной железе путем увеличения содержания рецепторов к эстрадиолу в ее ткани, повышения чувствительности клеток пролиферативного эпителия к действию эстрадиола, а также ускорения роста эпителиальных клеток [33, 34]. Эти механизмы, в физиологических условиях обеспечивающие подготовку молочной железы к лактации во время беременности, могут вне беременности провоцировать развитие доброкачественной дисплазии молочной железы [3, 35]. В ретроспективном исследовании J. Zhu и соавт. с участием 1461 женщины азиатского происхождения с различными заболеваниями молочных желез отмечена высокая частота гиперпролактинемии в целом (25,7%) и более высокая частота гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста по сравнению с женщинами в постменопаузе (35,8% против 7,0%) [36]. Увеличение уровня пролактина было незначительным и в среднем не превышало 30 нг/мл. Частота гиперпролактинемии и средний уровень пролактина не различались у женщин с доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочных желез, односторонним или двусторонним поражением молочных желез [36]. Наиболее часто повышение уровня пролактина отмечалось у пациенток в возрасте до 35 лет с нормальной массой тела [36], что соответствует когорте пациенток с наиболее высокой вероятностью микропролактинем [1, 8, 13], однако причины повышения уровня пролактина у данных пациенток авторами не оценивались. Таким образом, между гиперпролактинемией и заболеваниями молочных желез определенно имеется корреляция, но нозологическую структуру гиперпролактинемии еще предстоит уточнить.

Помимо менструальной дисфункции, бесплодия и заболеваний молочных желез умеренная гиперпролактинемия может сопровождаться психоэмоциональными нарушениями [37, 38]. М.Ю. Кузьмин и соавт. оценили психоэмоциональное состояние 272 женщин репродуктивного возраста, у которых были исключены беременность, преждевременная менопауза, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, злокачественные заболевания и прием пролактин-стимулирующих препаратов [37]. Гиперпролактинемия была выявлена в 13% (35/272) наблюдений (средний уровень пролактина $860 \pm 360,9$ мЕд/мл). Соматические

проявления депрессии более значительно снижали качество жизни у пациенток с гиперпролактинемией по сравнению с женщинами с нормальным уровнем пролактина [37]. R. Krusiak и соавт. определяли наличие и тяжесть симптомов депрессии по опроснику Бека у пациенток с умеренной гиперпролактинемией (уровень пролактина в диапазоне от 25 до 50 нг/мл) и нормальным уровнем пролактина – депрессивные симптомы были более выражены у пациенток с повышенным уровнем пролактина [38]. Кроме того, у этих женщин оценивались показатели сексуальной функции; все параметры также были хуже при гиперпролактинемии [38].

Пролактин – гормон с многочисленными метаболическими функциями [39], и есть данные об ассоциации умеренной гиперпролактинемии и метаболической дисфункции [40–42]. В исследовании M. Medic-Stojanoska и соавт. при сравнении индекса массы тела, доли содержания жира, общего количества воды в организме, систолического и диастолического артериального давления, показателей липидного спектра и фибриногена у 20 пациенток с пролактиномами и 16 здоровых женщин оказалось, что в обеих группах все параметры находились в пределах референсных значений, но при этом были выше у пациенток с гиперпролактинемией по сравнению с контрольной группой (кроме уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), который был ниже у женщин с гиперпролактинемией). Отмечалась прямая корреляция уровня пролактина со всеми наблюдаемыми параметрами, кроме ЛПВП [40]. О.Д. Рымар и соавт. при изучении метаболических параметров у 401 женщины репродуктивного возраста (исключены беременность и лактация, макроаденомы гипофиза, прием пролактин-стимулирующих препаратов) обнаружили, что умеренная гиперпролактинемия (медиана уровня пролактина 42 нг/мл) была ассоциирована с высокой частотой метаболического синдрома (47%), абдоминального ожирения (56%), артериальной гипертензии (39%) [41]. Вместе с тем А.О. Коса и соавт. не выявили принципиальных различий периферического и центрального артериального давления и скорости распространения пульсовой волны у 54 пациентов молодого возраста с идиопатической гиперпролактинемией (средний возраст 31 год, средний уровень пролактина 45 нг/мл) и 55 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту, полу и индексу массы тела [42]. Долгосрочные последствия умеренно повышенного уровня пролактина нуждаются в уточнении. Чтобы оценить взаимосвязь уровня

пролактина и метаболических нарушений, необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований.

Диагностический поиск при умеренной гиперпролактинемии

Как уже указывалось выше, основными показателями для определения уровня пролактина являются выделения из молочных желез, а также репродуктивные нарушения, ассоциированные с отсутствием овуляции или недостаточностью желтого тела [1–7]. Пролактин представляет собой гормон с вариабельной концентрацией, отвечающий повышением концентрации на различные влияния, включая уровень эстрогенов (который зависит от фазы менструального цикла), стресс (как эмоциональный, так и физический), физические нагрузки и другие факторы [1–7].

Учитывая стресс при венепункции, обновленные российские рекомендации постулируют, что однократного исследования уровня пролактина недостаточно для верификации гиперпролактинемии, поэтому рекомендуется двукратное его определение, с исключением возможных физиологических причин повышения уровня пролактина накануне исследования [1]. Эта рекомендация особенно актуальна для диапазона значений умеренной гиперпролактинемии, так как туда могут попасть пациенты как с физиологическим, так и патологическим повышением уровня пролактина. Обновленные международные клинические рекомендации указывают на необходимость повторного тестирования у пациентов с исходным уровнем пролактина менее 5-кратного превышения верхней границы референсных значений [5]. Забор крови рекомендуется проводить через 2–3 часа после пробуждения, натощак после ночного периода голодания, женщинам с сохранным менструальным циклом целесообразно выполнять исследование в раннюю фолликулярную фазу цикла [1].

В исследовании С. Francés и соавт. показано, что из 66 пациентов репродуктивного возраста с исходной гиперпролактинемией (средний уровень пролактина 37,4 нг/мл) при повторном тестировании повышенный уровень пролактина был зафиксирован только у 21 (32%) [43]. При этом не было статистически значимых различий ни в уровнях пролактина при первичном тестировании (41,2 и 36,7 нг/мл соответственно, $p = 0,3$), ни в клинической симптоматике [43].

В исследовании М.В. Whyte и соавт. проанализированы данные 235 пациентов с гиперпролактинемией, которым проводили повторное измерение



концентрации пролактина сразу и через 120 минут после установки кубитального катетера [44]. Из анализа были исключены пациенты с диагностированными заболеваниями гипофиза и макропролактинемией, а также принимающие пролактин-стимулирующие препараты. При повторном тестировании у 64 (27%) пациентов уровень пролактина был в пределах референсных значений. У пациентов с транзиторной гиперпролактинемией исходный уровень пролактина был ниже, чем при стойкой гиперпролактинемии (1122 ± 68 и 1637 ± 100 мЕд/л соответственно, $p < 0,001$), но наблюдался значительный перехлест данных. Уровень пролактина > 2000 мЕд/л (94 нг/мл) показал специфичность 97% для стойкой гиперпролактинемии. Авторы рекомендовали повторное тестирование уровня пролактина при показателях < 2000 мЕд/л (94 нг/мл) [44].

Некоторые авторы предлагают проводить забор крови на пролактин через определенный период времени после установки внутривенного катетера. В частности, R. Almazrouei и соавт. проанализировали результаты повторного тестирования 42 пациентов репродуктивного возраста с исходной умеренной гиперпролактинемией, уровень пролактина измерялся сразу после установки катюли, через 60 и 120 минут и оказался в пределах референсных значений у 12 (28,6%) пациентов [45]. Пациентам с повышенным уровнем пролактина, выявленным при многократном определении, выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза; у 23 из 28 пациентов обнаружены отклонения (в 18 случаях – микроаденома) [45].

В недавнем ретроспективном исследовании T. Wilkinson и соавт. сравнили уровни пролактина при повторном тестировании и при однократном взятии крови через 40 минут после установки внутривенного катетера у 93 пациентов с умеренной гиперпролактинемией (360–1690 мЕд/л), у которых были исключены макропролактинемия и прием пролактин-стимулирующих препаратов [46]. Уровень пролактина был ниже исходного у 73 (78%) пациентов, полностью нормализовался у 50 (54%), при этом наиболее часто нормализация показателей отмечалась в случае менее чем двукратного превышения верхней границы референсных значений уровня пролактина. Результаты многократного тестирования имели такую же диагностическую точность, как и однократное взятие крови после установки внутривенного катетера. В этой связи при пограничных значениях уровня пролактина очень важно учитывать стресс при венепункции.

Еще одной диагностической ловушкой умеренной гиперпролактинемии может быть феномен

макропролактинемии – преобладание в сыворотке крови изоформ пролактина с высокой молекулярной массой, что приводит к увеличению уровня общего пролактина без повышения биологической активности сыворотки крови. Распространенность феномена макропролактинемии в мире, по данным метаанализа, составляет 18,9% (95% доверительный интервал 15,8–22,1%) [47]. В различных исследованиях показано, что клинические симптомы, которые были основанием для тестирования уровня пролактина, не различались у пациентов с феноменом макропролактинемии и без него [21, 48, 49]. M. Mahzari и соавт. при оценке нозологической структуры гиперпролактинемии зарегистрировали сходную частоту первичного гипотиреоза и макропролактинемии как причин повышения уровня пролактина [28]. Клинические рекомендации строго предписывают исключать первичный гипотиреоз при выявлении гиперпролактинемии, однако остается дискуссионным вопрос: молекулярные фракции пролактина нужно исследовать всегда или только при определенных условиях? Обновленные российские рекомендации по диагностике и лечению гиперпролактинемии предлагают исключать феномен макропролактинемии у лиц со случайно выявленным повышением уровня пролактина без клинической симптоматики [1]. Международные рекомендации по диагностике и лечению гиперпролактинемии более строго говорят о необходимости исключения феномена макропролактинемии [5].

Если доказана стойкая гиперпролактинемия за счет преобладания мономерного пролактина, вне зависимости от степени повышения уровня пролактина необходимо провести обследование для выяснения причины заболевания. Таковой может быть прием пролактин-стимулирующих препаратов, первичный гипотиреоз, почечная недостаточность, объемное образование гипоталамо-гипофизарной области [1–7]. В реальной клинической практике вопрос о целесообразности проведения МРТ гипофиза при умеренной гиперпролактинемии встает довольно часто, ведь шанс выявить пролактиному прямо коррелирует с уровнем пролактина в сыворотке крови. В этой связи хотелось бы подчеркнуть: другие гипоталамо-гипофизарные заболевания (например, гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла и пр.) также могут быть причиной повышения уровня пролактина.

E. Varaldo и соавт. при анализе данных МРТ гипофиза 139 пациентов (101 женщина и 38 мужчин), у которых при неоднократных определениях отмечалось повышение уровня пролактина

(в отсутствие физиологических стимулов, первичного гипотиреоза, нарушения функции почек и приема пролактин-стимулирующих препаратов), органические аномалии гипофиза выявили у 106 (76,3%) из них, в том числе микроаденомы гипофиза – в 69,8%, макроаденомы гипофиза – в 25,5%, другие отклонения – в 4,7% [50]. Интересно, что пограничным уровнем пролактина, указывающим на патологические изменения гипофиза, в целом по группе были значения > 25 нг/мл у мужчин и > 44 нг/мл у женщин, однако, когда из анализа исключили пациентов с уровнем пролактина > 500 нг/мл (у которых однозначно имеется макропролактинома), уровни пролактина уже не были предиктором аномалии гипофиза. Результаты этого исследования подтверждают вывод о том, что всем пациентам со стойкой (даже умеренной) гиперпролактинемией требуется выполнение МРТ гипофиза.

Лечебная тактика при умеренной гиперпролактинемии

Если доказана стойкая гиперпролактинемия, первой линией лечения является медикаментозная терапия агонистами дофамина, среди которых признанный лидер – каберголин, селективный агонист дофаминовых рецепторов 2-го типа с пролонгированным действием [1, 4, 5, 7]. Препарат используется в клинической практике уже многие годы и показал высокую активность как в отношении нормализации уровня пролактина, так и в отношении уменьшения объема пролактиномы [1–7, 51].

D. Maïter в обзоре, посвященном влиянию умеренной гиперпролактинемии на репродуктивное здоровье пары, отмечает, что любую стойкую гиперпролактинемию (при исключении макропролактинемии) следует лечить у молодых женщин, желающих забеременеть, так как гиперпролактинемия может быть причиной бесплодия даже при овуляторном цикле при условии нормальной функции щитовидной железы и в отсутствие приема пролактин-стимулирующих препаратов [52]. В нерандомизированном контролируемом исследовании 96 женщинам в возрасте от 20 до 44 лет с идиопатической гиперпролактинемией, у которых не было других причин для объяснения бесплодия и/или привычного невынашивания беременности в анамнезе, назначали агонисты дофамина для нормализации уровня пролактина [53]. После достижения нормопролактинемии в течение 3–7 месяцев почти у всех пациенток наступила беременность, при этом частота выкидышей была ниже популяционной (3,1%) [53]. Еще

в одном исследовании с участием 244 женщин репродуктивного возраста с умеренным повышением уровня пролактина без явных причин (идиопатическая гиперпролактинемия) или вследствие микропролактиномы прием каберголина в низких дозах привел к нормализации уровня пролактина более чем у 90% пациенток [52].

Терапия агонистами дофамина вызывала регресс метаболических нарушений. Так, в исследовании M. Medic-Stojanoska и соавт. на фоне приема каберголина отмечалась не только нормализация уровня пролактина, но и снижение индекса массы тела ($p = 0,028$), уровня общего холестерина ($p < 0,001$) и липопротеинов низкой плотности ($p < 0,002$) [40]. Аналогичные результаты получены в работе R. Krysiak и B. Okorpien: на фоне лечения каберголином у пациенток с гиперпролактинемией нормализовался уровень пролактина, а через 6 месяцев зарегистрировано снижение уровней триглицеридов, постпрандиальной глюкозы, свободных жирных кислот, мочевой кислоты, С-реактивного белка, гомоцистеина, индекса инсулинорезистентности, а также повышение уровня ЛПВП [54]. У пациенток, получающих бромокриптин, не было отмечено подобных метаболических изменений, за исключением снижения индекса НОМА-IR. Авторы сделали вывод о том, что у пациенток с гиперпролактинемией каберголин превосходит бромокриптин в отношении воздействия на метаболические маркеры [54].

В другом исследовании R. Krysiak и соавт. показали, что витамин D может выступать синергистом кардиометаболических эффектов каберголина. Женщины с умеренной гиперпролактинемией были разделены на 3 группы: с недостаточностью витамина D и не принимающие витамин D, с дефицитом/недостаточностью витамина D и получающие витамин D, с нормальным уровнем витамина D. На фоне приема каберголина степень снижения уровня пролактина была сходной во всех группах, однако при дефиците витамина D отмечалось повышение чувствительности к инсулину, снижение уровней С-реактивного белка и гомоцистеина, тогда как при адекватном уровне витамина D наблюдали повышение уровня холестерина ЛПВП и снижение уровней триглицеридов, С-реактивного белка, фибриногена, гомоцистеина, мочевой кислоты. Авторы предположили, что уровень витамина D усиливает кардиометаболические эффекты каберголина [55].

В еще одном исследовании R. Krysiak и соавт., проведенном у пациенток с умеренной гиперпролактинемией, на фоне приема агонистов дофамина отметили улучшение сексуальной функции



(повышение либидо, возбуждения, ликвидация диспареунии, улучшение сексуального удовлетворения) и уменьшение уровня депрессии, что коррелировало с изменениями уровня пролактина. При этом у женщин с умеренной гиперпролактинемией, которые не получали терапию агонистами дофамина (группа сравнения), изменений в сексуальной функции и симптомах депрессии не наблюдалось [38].

D. Zhang и соавт. оценили влияние уровней пролактина на результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В исследование были включены 3009 пациенток с базальным уровнем пролактина < 50 нг/мл, проходящих циклы ЭКО/ИКСИ (от англ. ICSI – intra cytoplasmic sperm injection, инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки) по поводу трубного или мужского факторов бесплодия (исключены пациентки с синдромом поликистозных яичников и гиперандрогенией). У пациенток с базальным уровнем пролактина выше 16,05 нг/мл получено статистически значимо больше ооцитов и эмбрионов. Во время проведения стимуляции яичников прогноз беременности улучшался по мере повышения уровня пролактина. У пациенток с лучшими совокупными исходами беременности были статистически значимо более высокие уровни пролактина, а также прослеживалась тенденция к значительному увеличению уровня пролактина в процессе стимуляции по сравнению с теми женщинами, у которых беременность не наступила. Таким образом, у пациенток, которым проводилось длительное лечение ЭКО/ИКСИ с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, несколько более высокий уровень пролактина во время контролируемой гиперстимуляции яичников был положительным прогностическим фактором наступления беременности / показателем живорождения [56]. Эти данные сопоставимы с вышеупомянутыми результатами исследования M. Wojcik и соавт. [29]. Вероятно, умеренное повышение уровня пролактина в когорте пациенток с овуляторными циклами и бесплодием чаще носит стрессовый характер или обусловлено макропролактинемией, однако в обоих исследованиях повторного тестирования уровня пролактина и/или определения макропролактина не проводилось.

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод о том, что сохраняющаяся умеренная гиперпролактинемия нуждается в коррекции у пациенток с вероятным негативным влиянием на зачатие и вынашивание беременности, а также у пациенток с заболеваниями молочных желез.

Однако однократно зафиксированное умеренное повышение уровня пролактина у пациенток с овуляторным циклом или повышение уровня пролактина в ходе применения вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с исходно высоконормальным уровнем пролактина не служат показаниями для назначения агонистов дофамина.

Заключение

В реальной клинической практике умеренное повышение уровня пролактина достаточно часто встречается у пациенток с идиопатической гиперпролактинемией и микропролактиномами. Те же значения нередко фиксируются и при физиологической гиперпролактинемии, включая стресс при взятии крови. При этом клинические проявления умеренной гиперпролактинемии могут принципиально не отличаться от «классических» симптомов и включают нарушения менструального цикла, ановуляторное бесплодие / ранние потери беременности, заболевания молочных желез, психоэмоциональные и сексуальные расстройства, метаболические нарушения. В случае выявления умеренного повышения уровня пролактина принципиально важно получить подтверждение стойкой гиперпролактинемии. С одной стороны, недооценка патологического влияния умеренно повышенных концентраций пролактина может оставить пациентку без должных диагностического и терапевтического вмешательств. С другой стороны, технически несложное повторное тестирование позволяет исключить физиологическое повышение уровня пролактина в ответ на стресс и другие преходящие факторы и избежать ненужных дополнительных исследований и лечения там, где это не оправдано. Если при неоднократном определении гиперпролактинемия сохраняется за счет мономерного пролактина, дальнейший диагностический поиск не отличается от обычного и включает МРТ гипофиза. Учитывая данные о негативном влиянии даже умеренного повышения уровня пролактина на репродуктивное и метаболическое здоровье, целесообразно назначать препарат первой линии медикаментозной терапии каберголин в дозах, необходимых для достижения нормопролактинемии. Это особенно значимо в рамках подготовки к беременности для пациенток с нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или ранними потерями беременности. Нормализация уровня пролактина у пациенток с доказанной гиперпролактинемией поможет женщинам сохранить гинекологическое, метаболическое и сексуальное здоровье. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Дзеранова ЛК, Андреева ЕН, Гринева ЕН, Марова ЕИ, Мокрышева НГ, Пигарова ЕА, Воротникова СЮ, Федорова НС, Шутова АС, Пржиалковская ЕГ, Иловайская ИА, Романцова ТИ, Догадин СА, Суплотова ЛА. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). Ожирение и метаболизм. 2023;20(2):170–188. doi: 10.14341/omet13002.
Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, Andreeva EN, Grineva EN, Marova EI, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Vorotnikova SY, Fedorova NS, Shutova AS, Przhialkovskaya EG, Ilovayskaya IA, Romantsova TI, Dogadin SA, Suplotova LA. [Clinical guidelines 'Hyperprolactinemia' (draft)]. Obesity and metabolism. 2023;20(2):170–188. Russian. doi: 10.14341/omet13002.
2. Адамян ЛВ, Ярмолинская МИ, Сулова ЕВ. Синдром гиперпролактинемии: от теории к практике. Проблемы репродукции. 2020;26(2):27–33.
Adamyant LV, Iarmolinskaya MI, Suslova EV. [Hyperprolactinemia syndrome: from theory to practice]. Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(2):27–33. Russian. doi: 10.17116/repro20202602127.
3. Андреева ЕН, Шереметьева ЕВ, Григорян ОР. Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста: что должен помнить врач. Акушерство и гинекология. 2021;(9):204–210. doi: 10.18565/aig.2021.9.204-210.
Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Grigoryan OR. Hyperprolactinemia in reproductive-aged women: what should a physician remember. Obstetrics and Gynecology. 2021;(9):204–210. Russian. doi: 10.18565/aig.2021.9.204-210.
4. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):273–288. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
5. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, Bronstein M, Chanson P, Fukuoka H, Gadelha M, Greenman Y, Gurnell M, Ho KKY, Honegger J, Iochimescu AG, Kaiser UB, Karavitaki N, Katznelson L, Lodish M, Maiter D, Marcus HJ, McCormack A, Molit M, Muir CA, Neggess S, Pereira AM, Pivonello R, Post K, Raverot G, Salvatori R, Samson SL, Shimon I, Spencer-Segal J, Vila G, Wass J, Melmed S. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2023;19(12):722–740. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5.
6. Вагапова ГР. Репродуктивные нарушения у женщин с гиперпролактинемией: патогенез, клинические проявления, диагностика. Акушерство и гинекология. 2018;(2):19–26. doi: 10.18565/aig.2018.2.19-26.
Vagapova GR. [Reproductive disorders in women with hyperprolactinemia: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis]. Obstetrics and Gynecology. 2018;(2):19–26. Russian. doi: 10.18565/aig.2018.2.19-26.
7. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, Casulari LA, Cunha Neto MBC, Czepielewski MA, Duarte FHG, Faria MDS, Gadelha MR, Garmes HM, Glezer A, Gurgel MH, Jallad RS, Martins M, Miranda PAC, Montenegro RM, Musolino NRC, Naves LA, Ribeiro-Oliveira Júnior A, Silva CMS, Viaceli C, Bronstein MD. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018;62(2):236–263. doi: 10.20945/2359-3997000000032.
8. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. Neuroendocrinology. 2019;109(1):20–27. doi: 10.1159/000497746.
9. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garifalos F, Colao A, Pivonello R. Approach to the Patient With Prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(9):2400–2423. doi: 10.1210/clinem/dgad174.
10. Irfan H, Shafiq W, Siddiqi AI, Ashfaq S, Attaullah S, Munir Alvi A, Khan SA, Abu Bakar M, Azmat U. Prolactinoma: Clinical Characteristics, Management and Outcome. Cureus. 2022;14(10):e29822. doi: 10.7759/cureus.29822.
11. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, Battista C, Bozzao A, Caputo M, Ciccarelli E, De Marinis L, De Menis E, Faustini Fustini M, Grimaldi F, Lania A, Lasio G, Logoluso F, Losa M, Maffei P, Milani D, Poggi M, Zini M, Katznelson L, Luger A, Poiana C. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. Eur J Endocrinol. 2022;186(3):P1–P33. doi: 10.1530/EJE-21-0977.
12. Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma. Cancers (Basel). 2022;14(15):3604. doi: 10.3390/cancers14153604.
13. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(2):101290. doi: 10.1016/j.beem.2019.101290.
14. Wildemberg LE, Fialho C, Gadelha MR. Prolactinomas. Presse Med. 2021;50(4):104080. doi: 10.1016/j.jpm.2021.104080.
15. Malik AA, Aziz F, Beshyah SA, Aldahmani KM. Aetiologies of Hyperprolactinaemia: A retrospective analysis from a tertiary healthcare centre. Sultan Qaboos Univ Med J. 2019;19(2):e129–e134. doi: 10.18295/squmj.2019.19.02.008.
16. Korevaar T, Wass JA, Grossman AB, Karavitaki N. Disconnection hyperprolactinemia in nonadenomatous sellar/parasellar lesions practically never exceeds 2000 mU/l. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76(4):602–603. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04226.x.
17. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, Sorianoello E, Ladyman SR, Becu-Villalobos D. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. J Neuroendocrinol. 2020;32(11):e12888. doi: 10.1111/jne.12888.
18. Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1972;113(1):14–20. doi: 10.1016/0002-9378(72)90446-2.
19. Rogers A, Karavitaki N, Wass JA. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. BMJ. 2014;349:g5390. doi: 10.1136/bmj.g5390.
20. Rusgis MM, Alabbasi AY, Nelson LA. Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option. Am J Health Syst Pharm. 2021;78(10):862–871. doi: 10.1093/ajhp/zxab065.
21. Kasum M, Pavičić-Baldani D, Stanić P, Orešković S, Sarić JM, Blajić J, Juras J. Importance of macroprolactinemia in hyperprolactinemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;183:28–32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.10.013.



22. Levine S, Muneyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int.* 2018;2018:9253083. doi: 10.1155/2018/9253083.
23. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21(2):111–118. doi: 10.1007/s11102-018-0869-3.
24. Kawaguchi T, Ogawa Y, Tominaga T. Diagnostic pitfalls of hyperprolactinemia: the importance of sequential pituitary imaging. *BMC Res Notes.* 2014;7:555. doi: 10.1186/1756-0500-7-555.
25. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansonge O, Meston N, Turner HE, Wass JA. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(4):524–529. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02627.x.
26. Hong JW, Lee MK, Kim SH, Lee EJ. Discrimination of prolactinoma from hyperprolactinemic non-functioning adenoma. *Endocrine.* 2010;37(1):140–147. doi: 10.1007/s12020-009-9279-7.
27. Зайдиева ЯЗ, Иловайская ИА, Чечнева МА, Горенкова ОС, Кручинина ЕВ, Глазкова АВ, Кривошеева ЮГ. Коррекция нарушений репродуктивного здоровья у пациенток с различными формами гиперпролактинемии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017;17(4):37–42.
27. Zaidieva IaZ, Ilovaïskaia IA, Chechneva MA, Gorenkova OS, Kruchinina EV, Glazkova VA, Krivosheeva YuG. [Correction of reproductive health problems in patients with different forms of hyperprolactinemia]. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(4):37–42. Russian. doi: 10.17116/rosakush201717437-42.
28. Mahzari M, Alhamlan KS, Alhussaini NA, Alkathiri TA, Al Khatir AN, Alqahtani AM, Masuadi EF. Epidemiological and clinical profiles of Saudi patients with hyperprolactinemia in a single tertiary care center. *Ann Saudi Med.* 2022;42(5):334–342. doi: 10.5144/0256-4947.2022.334.
29. Wojcik M, Amer S, Jayaprakasan K. The prevalence of hyperprolactinaemia in subfertile ovulatory women and its impact on fertility treatment outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(6):2349–2353. doi: 10.1080/01443615.2022.2049727.
30. Zhang L, Du Y, Zhou J, Li J, Shen H, Liu Y, Liu C, Qiao C. Diagnostic workup of endocrine dysfunction in recurrent pregnancy loss: a cross-sectional study in Northeast China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1215469. doi: 10.3389/fendo.2023.1215469.
31. Chen H, Fu J, Huang W. Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD008883. doi: 10.1002/14651858.CD008883.pub2.
32. Triggianese P, Perricone C, Perricone R, De Carolis C. Prolactin and natural killer cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women with primary infertility and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(1):56–65. doi: 10.1111/aji.12335.
33. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:3–7. doi: 10.1007/978-3-030-41596-9_1.
34. Schuler LA, O'Leary KA. Prolactin: The Third Hormone in Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:910978. doi: 10.3389/fendo.2022.910978.
35. Высоцкая ИВ, Делюи ТИ, Летягин ВП. Каберголин в маммологической практике. *Медицинский совет.* 2016;(12):156–160. doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-156-160.
35. Vysotskaya IV, Depuis T, Letyagin VP. [Cabergoline in practical mammology]. *Medical Council.* 2016;(12):156–160. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-156-160.
36. Zhu J, Tang Y, Lv C, Cong H, Liu J, Zhao S, Wang Y, Zhang K, Yu W, Cai Q, Ma R, Wang J. Hyperprolactinaemia is common in Chinese premenopausal women with breast diseases. *Front Genet.* 2023;14:1018668. doi: 10.3389/fgene.2023.1018668.
37. Кузьмин МЮ, Аталян АВ, Сутурина ЛВ. Качество жизни и депрессивные переживания женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией. *Доктор.Ру.* 2017;13(142)–14(143):52–56.
37. Kuzmin MYu, Atalyan AV, Suturina LV. [Quality of Life and Depressive Symptoms in Women of Reproductive Age with Hyperprolactinemia]. *Doctor.Ru.* 2017;13(142)–14(143):52–56. Russian.
38. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. The effect of bromocriptine treatment on sexual functioning and depressive symptoms in women with mild hyperprolactinemia. *Pharmacol Rep.* 2018;70(2):227–232. doi: 10.1016/j.pharep.2017.10.008.
39. Pirchio R, Graziadio C, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1015520. doi: 10.3389/fendo.2022.1015520.
40. Medic-Stojanoska M, Icin T, Pletikoscic I, Bajkin I, Novakovic-Paro J, Stokic E, Spasic DT, Kovacev-Zaviscic B, Abenavoli L. Risk factors for accelerated atherosclerosis in young women with hyperprolactinemia. *Med Hypotheses.* 2015;84(4):321–326. doi: 10.1016/j.mehy.2015.01.024.
41. Рымар ОД, Воевода СМ, Шахтшнейдер ЕВ, Стахнёва ЕМ, Мустафина СВ, Щербаква ЛВ. Частота метаболического синдрома и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет в зависимости от уровня пролактина. Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):180–189. doi: 10.14341/omet12475.
41. Rymar OD, Voevoda SM, Shakhtshneider EV, Stakhneva EM, Mustafina SV, Shcherbakova LV. The frequency of metabolic syndrome and its individual components in women aged 25–45 years, depending on the level of prolactin. *Obesity and Metabolism.* 2021;18(2):180–189. doi: 10.14341/omet12475.
42. Koca AO, Dagdeviren M, Akkan T, Keskin M, Pamuk N, Altay M. Is idiopathic mild hyperprolactinemia a cardiovascular risk factor? *Niger J Clin Pract.* 2021;24(2):213–219. doi: 10.4103/njcp.njcp_178_20.
43. Francés C, Boix E, Fajardo MT, Gómez-García JM. Serial prolactin sampling as a confirmatory test for true hyperprolactinemia. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020;67(8):525–529. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2019.11.006.
44. Whyte MB, Pramodh S, Srikugan L, Gilbert JA, Miell JP, Sherwood RA, McGregor AM, Aylwin SJ. Importance of cannulated prolactin test in the definition of hyperprolactinemia. *Pituitary.* 2015;18(3):319–325. doi: 10.1007/s11102-014-0576-7.
45. Almazrouei R, Zaman S, Wernig F, Meeran K. Utility of Cannulated Prolactin to Exclude Stress Hyperprolactinemia in Patients with Persistent Mild Hyperprolactinemia. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2021;14:11795514211025276. doi: 10.1177/11795514211025276.
46. Wilkinson T, Li B, Soule S, Hunt P. The utility of rested prolactin sampling in the evaluation of hyperprolactinaemia. *Intern Med J.* 2024;54(2):307–311. doi: 10.1111/imj.16208.
47. Che Soh NAA, Yaacob NM, Omar J, Mohammed Jelani A, Shafii N, Tuan Ismail TS, Wan Azman WN, Ghazali AK. Global Prevalence of Macroprolactinemia among Patients with Hyperprolactinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21):8199. doi: 10.3390/ijerph17218199.
48. Sharma LK, Dutta D, Sharma N, Kulshreshtha B, Lal S, Sethi R. Prevalence of Macroprolactinemia in People Detected to Have Hyperprolactinemia. *J Lab Physicians.* 2021;13(4):353–357. doi: 10.1055/s-0041-1732490.
49. Kalsi AK, Halder A, Jain M, Chaturvedi PK, Sharma JB. Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia. *Endocrine.* 2019;63(2):332–340. doi: 10.1007/s12020-018-1770-6.
50. Valardo E, Cuboni D, Prencipe N, Aversa LS, Sibilla M, Bioletto F, Berton AM, Gasco V, Ghigo E, Grottolli S. Are prolactin levels efficient in predicting a pituitary lesion in patients with hyperprolactinemia? *Endocrine.* 2024. doi: 10.1007/s12020-023-03678-z. Epub ahead of print.
51. Nachtigall LB. Cabergoline for hyperprolactinemia: getting to the heart of it. *Endocrine.* 2017;57(1):3–5. doi: 10.1007/s12020-017-1271-z.
52. Maiter D. Mild hyperprolactinemia in a couple: What impact on fertility? *Ann Endocrinol*



(Paris). 2022;83(3):164–167. doi: 10.1016/j.ando.2022.04.002.

53. Sokhadze K, Kvaliashvili S, Kristesashvili J. Reproductive function and pregnancy outcomes in women treated for idiopathic hyperprolactinemia: A non-randomized controlled study. *Int J Reprod Biomed*. 2020;18(12):1039–1048. doi: 10.18502/ijrm.v18i12.8025.

54. Krysiak R, Okopien B. Different effects of cabergoline and bromocriptine on metabolic and cardiovascular risk factors in patients with elevated prolactin levels. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(3):251–256. doi: 10.1111/bcpt.12307.

55. Krysiak R, Basiak M, Machnik G, Szkróbka W, Okopień B. Vitamin D Status Determines Cardiometabolic Effects of Cabergoline in Women with Ele-

vated Prolactin Levels: A Pilot Study. *Nutrients*. 2023;15(10):2303. doi: 10.3390/nu15102303.

56. Zhang D, Yuan X, Zhen J, Sun Z, Deng C, Yu Q. Mildly Higher Serum Prolactin Levels Are Directly Proportional to Cumulative Pregnancy Outcomes in in-vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:584. doi: 10.3389/fendo.2020.00584.

Mild hyperprolactinemia in clinical practice: the diagnostic “traps” and treatment strategy

I.A. Ilovayskaya¹ • E.V. Kruchinina¹

Real world clinical practice frequently poses the question on the advisability of diagnostic and/or treatment interventions for increased prolactin levels of below 2500 mU/mL (100 ng/mL), which is commonly considered as mild and not unequivocally indicating a prolactinoma.

The aim of the review is to critically analyze the body of literature within the last 10 years on clinical and biochemical particulars of patients with mildly increased prolactin levels. We performed the search in Pubmed and RISC (Russian Index of Science Citation) databases with the keywords of “mild hyperprolactinemia” and “women” (or their Russian equivalents). After exclusion of the studies in patients with primary hypothyroidism or treatment with agents inducing prolactin secretion, as well as of clinical case descriptions, we selected 21 original papers with clinical and biochemical data of female patients with mild hyperprolactinemia (prolactin levels of less than 2500 mU/mL or less than 100 ng/mL). Symptoms of mild hyperprolactinemia include menstrual cycle disorders, anovulatory infertility and/or early pregnancy losses, breast disorders, psychoemotional and sexual disorders, and metabolic abnormalities. Repeated testing of prolactin levels to exclude potential stress related to the vein puncture allows for exclusion of 27% to 28% of the patients from further diagnostic work up. Confirmation of persistently increased prolactin levels warrants a magnetic resonance

imaging study of the pituitary. Most patients with persistently increased prolactin levels by repeated tests would have pituitary abnormalities (in most cases, pituitary microadenoma). Taking into account the data on negative effects of even mildly increased prolactin levels on reproductive and metabolic health, it is reasonable to administer a first line agent cabergoline at doses ensuring normoprolactinemia. The results of studies indicate that treatment with cabergoline at doses necessary to normalize prolactin levels would lead to regression of menstrual dysfunction, decrease the probability of early pregnancy losses, improve metabolic parameters, promotes restoration of the sexual function, and diminishes the level of depression. This is especially important when planning pregnancy in patients with menstrual cycle disorders, infertility and/or early pregnancy losses.

Key words: mild hyperprolactinemia, ovulatory dysfunction, breast, dopamine agonist, infertility, miscarriage

For citation: Ilovayskaya IA, Kruchinina EV. Mild hyperprolactinemia in clinical practice: the diagnostic “traps” and treatment strategy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(1):45–54. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-009.

Received 8 April 2024; revised 16 April 2024; accepted 20 April 2024; published online 22 April 2024

Irena A. Ilovayskaya – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Neuroendocrinal Diseases, Unit of General Endocrinology; Professor, Course of Special Endocrinology, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Elena V. Kruchinina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0863>. E-mail: kruchinina.elena@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contribution

Both authors have equally contributed to the manuscript. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

