

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

академик РАН Л. С. Барбараш (Кемерово, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН О. Л. Барбараш (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук, проф. Г. В. Артамонова (Кемерово, РФ)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

д-р мед. наук, проф. РАН Е. В. Григорьев (Кемерово, РФ)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

академик РАН Б. Г. Алесян (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. О. Ю. Александрова (Москва, РФ)
академик РАН Л. И. Афтанас (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук, проф. С. А. Бернс (Кемерово, РФ)
академик РАН С. А. Бойцов (Москва, РФ)
академик РАН М. И. Воевода (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук В. И. Ганюков (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. А. Гарганеева (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. И. Грицан (Красноярск, РФ)
д-р мед. наук О. В. Груздева (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. М. Давидович (Хабаровск, РФ)
д-р мед. наук С. В. Иванов (Кемерово, РФ)
академик РАН Р. С. Карпов (Томск, РФ)
д-р мед. наук В. В. Кашталап (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. М. Ю. Киров (Архангельск, РФ)
д-р мед. наук О. В. Корпачева (Омск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Е. Д. Космачева (Краснодар, РФ)
д-р биол. наук Ю. А. Кудрявцева (Кемерово, РФ)
чл.-корр. РАН В. В. Ломиворотов (Новосибирск, РФ)
чл.-корр. РАН Ю. Б. Лишманов (Томск, РФ)
д-р мед. наук С. А. Макаров (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук С. Е. Мамчур (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. Л. Н. Маслов (Томск, РФ)
академик РАН Ю. П. Никитин (Новосибирск, РФ)
академик РАН С. В. Попов (Томск, РФ)
академик РАН В. П. Пузырев (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. В. А. Руднов (Екатеринбург, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. Б. Салмина (Красноярск, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. В. Самородская (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. И. Староверов (Москва, РФ)
д-р мед. наук А. Н. Сумин (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук Р. С. Тарасов (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. Т. Тепляков (Томск, РФ)
академик РАН И. Е. Чазова (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. М. Чернявский (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Г. А. Чумакова (Барнаул, РФ)
д-р мед. наук, проф. С. П. Чумакова (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Е. Ю. Шерстобоев (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. В. М. Шипулин (Томск, РФ)
академик РАН Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, РФ)
д-р мед. наук Д. Л. Шукевич (Кемерово, РФ)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

д-р биол. наук, проф. А. В. Баранова (Вирджиния, США)
д-р Дж. А. Рейсс (Вашингтон, США)
проф. А. М. Сейфалиан (Лондон, Англия)
д-р биол. наук, проф. И. Г. Халиулин (Бристоль, Англия)
д-р мед. наук, проф. Я. Л. Эльгудин (Кливленд, США)
д-р мед. наук, Э. Миррахимов (Бишкек, Кыргызстан)
д-р мед. наук, проф. Г. Виджейагхаван (Тируванантапурам, Индия)

Журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-63011 от 10 сентября 2015 г., ЭЛ № ФС77-75552 от 12 апреля 2019 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим специальностям: 14.01.05 Кардиология, 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия, 14.01.04 Внутренние болезни.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://www.nii-kpssz.com/jour/issue/archive>), в Научной электронной библиотеке: www.elibrary.ru и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Правила публикации авторских материалов: <https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines> Информация о подписке: <https://www.nii-kpssz.com/jour/index>. Подписка по каталогу «Роспечать»: индекс подписки – 25217.

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

Периодичность: четыре раза в год. План-график выхода номеров в текущем году представлен на веб-сайте журнала (<https://www.nii-kpssz.com/jour/index>).

EDITOR-IN-CHIEF

RAS academician L. S. Barbarash (Kemerovo, RF)

ASSOCIATE EDITORS

RAS cor. member, Prof. O. L. Barbarash (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. G. V. Artamonova (Kemerovo, RF)

PUBLISHING EDITOR

PhD, RAS Prof. E. V. Grigoriev (Kemerovo, RF)

EDITORIAL BOARD

RAS academician B. G. Alekyan (Moscow, RF)

PhD, Prof. O. Yu. Aleksandrova (Moscow, RF)

RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF)

PhD., Prof. S. A. Berns (Kemerovo, RF)

RAS academician S. A. Boytsov (Moscow, RF)

RAS academician I. E. Chazova (Moscow, RF)

PhD, Prof. A. M. Chernyavsky (Novosibirsk, RF)

PhD, Prof. G. A. Chumakova (Barnaul, RF)

PhD, Prof. S.P. Chumakova (Tomsk, RF)

PhD, Prof. I. M. Davidovich (Khabarovsk, RF)

PhD V. I. Ganyukov (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. A. A. Garganeeva (Tomsk, RF)

PhD, Prof. A.I. Grican (Krasnoyarsk, RF)

PhD O. V. Gruzdeva (Kemerovo, RF)

PhD S. V. Ivanov (Kemerovo, RF)

RAS academician R. S. Karpov (Tomsk, RF)

PhD. V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. M.Yu. Kirov (Arkhangelsk, RF)

PhD O.V. Korpacheva (Omsk, RF)

PhD., Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, RF)

PhD Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF)

RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF)

RAS cor. member V.V. Lomivorotov (Novosibirsk, RF)

PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF)

PhD S. E. Mamchur (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. L.N. Maslov (Tomsk, RF)

RAS academician Yu. P. Nikitin (Novosibirsk, RF)

RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF)

RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF)

PhD, Prof. V.A. Rudnov (Yekaterinburg, RF)

PhD, Prof. A.B. Salmina (Krasnoyarsk, RF)

PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF)

PhD, Prof. E.YU. Sherstoboev (Tomsk, RF)

PhD, Prof. V. M. Shipulin (Tomsk, RF)

RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF)

PhD D.L. Shukevich (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF)

PhD A. N. Sumin (Kemerovo, RF)

PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF)

RAS academician M. I. Voevoda (Novosibirsk, RF)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

PhD, Associate Prof. A. V. Baranova (Virginia, USA)

PhD, Prof. I. G. Khaliulin (Bristol, UK)

MD, J. A. Reiss (Washington, USA)

Prof. A. M. Seifalian (London, UK)

PhD, Prof. Ya. L. Elgudin (Cleveland, USA)

PhD, E. Mirrakhimov (Bishkek, Kyrgyzstan)

PhD, Prof. G. Vijayaraghavan (Thiruvananthapuram, India)

This periodical has been registered with Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (Roskomnadzor; PI № FC77-63011 issued of September 10, 2015, EL № FC77-75552 issued of April 12, 2019).

Founder: Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases» (Russian Federation, Kemerovo region, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd., 650002).

The journal is recommended by the Russian Highest Certifying Commission for publication of the results of degree theses on the following disciplines: 14.01.05 Cardiology, 14.01.26 Cardiovascular Surgery, 14.01.04 Internal diseases.

Complete versions of all issues are published in the archive on the journal's official web-site (<https://www.nii-kpssz.com/jour/issue/archive>), Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru) and open-access Research Electronic Library «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Authors guidelines: <https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines>

For subscription: <https://www.nii-kpssz.com/jour/index>. The subscription index in the catalog «Newspapers. Journals» Rospechat – 25217.

Reprints of the published content without written approval of the editors is not allowed. Author's manuscripts may not reflect the point of view of the editorial board. The advertiser is responsible for the reliability of information provided in the advertisements.

Published: 4 issues per year. The schedule is presented in the web-site (<https://www.nii-kpssz.com/jour/index>)



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY			
С.А. Округин, А.Б. Львова, А.Н. Репин Догоспитальная внезапная смерть от острого инфаркта миокарда в Томске (1984 и 2018 гг.): что изменилось за 34 года	6	S.A. Okrugin, A.B. Lvova, A.N. Repin Prehospital sudden death from acute myocardial infarction in Tomsk (1984 and 2018): what has changed for 34 years	
С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, Т.Ю. Пенская, О.В. Груздева, И.И. Жидкова, А.Г. Неешпапа, О.Л. Барбараш Метод пространственной тромбодинамики как инструмент контроля эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом легочной артерии	12	S.A. Berns, E.A. Shmidt, T.Yu. Penskaya, O.V. Gruzdeva, I.I. Zhidkova, A.G. Neeshpapa, O.L. Barbarash Thrombodynamics as a tool for monitoring the effectiveness of anticoagulant therapy in patients with pulmonary embolism	
О.В. Тимошенко, Е.М. Стахнева, Ю.И. Рагино, Ю.П. Никитин Особенности содержания белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска	21	O.V. Timoshchenko, E.M. Stakhneva, Yu.I. Ragino, Yu.P. Nikitin Serum levels of Klotho protein in men with arterial hypertension and its association with cardiometabolic risk factors	
КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE			
Ю.В. Попова, О.М. Посненкова, А.Р. Киселев, О.В. Сагайдак, Е.В. Ощепкова, В.И. Гриднев Медицинская помощь больным острым коронарным синдромом в 2018 году: данные федерального регистра	32	Yu.V. Popova, O.M. Posnenkova, A.R. Kiselev, O.V. Sagaydak, E.V. Oshchepkova, V.I. Gridnev Clinical performance in patients with acute coronary syndrome in 2018: the national registry	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ CARDIOVASCULAR SURGERY / INTENSIVE CARE			
Е.Н. Павлюкова, А.Ф. Канев, Д.И. Лебедев, В.В. Евтушенко, А.В. Евтушенко, Р.С. Карпов Влияние миэктомии с пластикой митрального клапана на трехмерную модель клапана и обструкцию в выводном отделе левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией	47	E.N. Pavlyukova, A.F. Kanev, D.I. Lebedev, A.V. Evtushenko, V.V. Evtushenko, R.S. Karpov Effects of combined myectomy with mitral valve repair on a three-dimensional mitral valve model and left ventricle outflow obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy	
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / INTENSIVE CARE			
Ю.С. Синельников, Р.М. Шехмамetyev, П.В. Лазарьков, С.Н. Прохоров, Е.М. Лыжин Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации у детей с бивентрикулярной физиологией в послеоперационном периоде	59	Yu.S. Sinelnikov, R.M. Shekhmametyev, P.V. Lazarkov, S.N. Prokhorov, E.M. Lyzhin Single-center experience of extracorporeal membrane oxygenation in children with biventricular physiology in the postoperative period	
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		REVIEW	
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY			
Ю.А. Аргунова, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш Кардиореабилитация при синдроме старческой астении	71	Yu.A. Argunova, S.A. Pomeshkina, O.L. Barbarash Cardiac rehabilitation and frailty (a literature review)	
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY			
А.М. Маркин, Ю.В. Маркина, Т.В. Толстик, А.И. Богатырева, И.А. Собенин, А.Н. Орехов Влияние воспаления и мутаций митохондриального генома на клеточные механизмы атерогенеза	80	A.M. Markin, Yu.V. Markina, T.V. Tolstik, A.I. Bogatyrova, I.A. Sobenin, A.N. Orekhov Influence of inflammation and mitochondrial mutations on cellular mechanisms of atherogenesis	
М. Багери Екта, В.Н. Сухоруков, А.М. Маркин, И.А. Собенин, А.Н. Орехов Роль стресса эндоплазматического ретикулума в атеросклерозе	88	M. Bagheri Ekta, V.N. Sukhorukov, A.M. Markin, I.A. Sobenin, A.N. Orekhov The role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis	

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ / INTERNAL MEDICINE	
Е.А. Вегнер, К.Е. Кривошапова, О.Л. Барбараш Сложности диагностики синдрома старческой астении среди пожилого населения различных стран	95
E.A. Vegner, K.E. Krivoshapova, O.L. Barbarash Challenges in diagnosing frailty syndrome in the elderly population of different countries	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY	
Е.А. Хоменко, С.Е. Мамчур, Т.Ю. Чичкова, М.П. Романова Исторические аспекты и современное состояние проблемы применения подкожных кардиовертеров-дефибрилляторов	105
E.A. Khomenko, S.E. Mamchur, T.Yu. Chichkova, M.P. Romanova Subcutaneous implantable cardioverterdefibrillators: history and current state	
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	CASE STUDY
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY	
О.В. Цыганкова, Н.В. Ожиганова, В.В. Кашталап, С.С. Байрамова, Л.Д. Латынцева Гипертриглицеридемия – мультидисциплинарная проблема современной медицины	114
O.V. Tsygankova, N.V. Ozhiganova, V.V. Kastalap, S.S. Bayramova, L.D. Latyntseva Hypertriglyceridemia as a multidisciplinary problem of modern medicine	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY	
К.А. Козырин, А.Б. Нишонов, Р.С. Тарасов Экстренное аортокоронарное шунтирование в ранние сроки острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST высокого риска	124
K.A. Kozyrin, A.B. Nishonov, R.S. Tarasov Emergency coronary artery bypass grafting in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome	

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в формировании номеров на 2021 г.
Свои работы вы можете направить **через электронную редакцию** журнала по адресу
<https://www.nii-kpssz.com/jour/index>

Подаваемые рукописи необходимо оформить **по правилам редакции журнала**
<https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Тематика и график выхода номеров в 2021 г.:

№ 1/2021. Актуальные вопросы инновационной кардиологии

Прием статей осуществляется до 15 января 2021 г.
Печатный номер будет опубликован 25 марта 2021 г.

№ 2/2021. Сердечно-сосудистая хирургия: персонификация подходов и рутинные протоколы

Прием статей осуществляется до 1 апреля 2021 г.
Печатный номер будет опубликован 25 июня 2021 г.

№ 3/2021. Фундаментальная кардиология

Прием статей осуществляется до 1 июля 2021 г.
Печатный номер будет опубликован 25 сентября 2021 г.

№ 4/2021. Болезни системы кровообращения, коморбидность и нарушения метаболизма

Прием статей осуществляется до 1 октября 2021 г.
Печатный номер будет опубликован 17 декабря 2021 г.

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ!

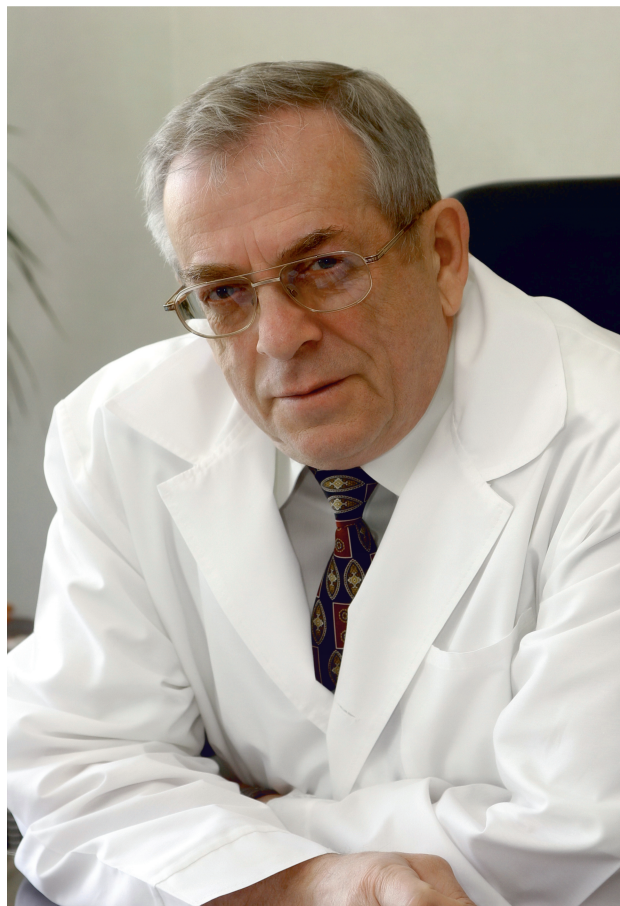
В 2020 году из-за пандемии новой коронавирусной инфекции система здравоохранения столкнулась с тяжелейшей нагрузкой: от амбулаторного звена до медицинских организаций федерального уровня. При этом, несмотря на бремя COVID-19, задачи, стоящие перед ведущими научно-клиническими медицинскими учреждениями, продолжают быть актуальными: разработка и внедрение современных технологий профилактики, диагностики и лечения патологий, а также реабилитации пациентов. Это крайне важно в данный период, когда пандемия увеличивает частоту социально значимых заболеваний вследствие невыполненных операций, упущенных возможностей превентивного лечения и невозможности точной диагностики. Сегодня все этапы оказания медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения сопряжены с наивысшим риском осложнений и смертности.

Номер посвящен традиционной теме конца года – результатам поисковых научных исследований.

Авторские коллективы из Кемерова (Ю.А. Аргунова и соавторы, К.С. Кривошапова и коллеги) представили современные подходы к диагностике и ведению пациентов со старческой астенией, нуждающихся в реабилитации на фоне болезней системы кровообращения, в том числе после операций на сердце.

В разделе фундаментальных наук приведены результаты исследования о патофизиологии стресса эндоплазматического ретикулума и его связи с воспалением и накоплением липидов в клетках при атеросклерозе (М. Багери и соавторы), а также сведения о влиянии воспаления и мутации митохондриального генома на клеточные механизмы атерогенеза (исследовательская группа А.М. Маркина). Изучению нового метода оценки параметров тромбодинамики при тромбоэмболии легочной артерии посвящена статья С.А. Бернс и коллег.

Обоснование аортокоронарного шунтирования при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST как варианта экстренной реваскуляризации миокарда (работа Р.С. Тарасова и соавторов), опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации у детей с бивентрикулярной физиологией в послеоперационном периоде (исследование Ю.С. Синельникова и соавторов), оценка влияния митральной недостаточности в сочетании с пластикой митрального клапана на трехмерную модель клапана



и обструкцию в выводном отделе левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией (статья Е.Н. Павлюковой и коллег) представляют в номере раздел по кардиохирургии.

Исследовательская группа под руководством С.Е. Мамчура демонстрирует результаты неинвазивного мониторинга и коррекции нарушений ритма сердца с помощью подкожных кардиовертеров-дефибрилляторов.

Уникальные выводы регистровых исследований – золотой стандарт оценки неинфекционной эпидемиологии болезней системы кровообращения и острого коронарного синдрома – продемонстрированы в статьях С.А. Округина и Ю.В. Поповой.

В заключение авторы из Новосибирска и Кемерова оценили применение кандидатных маркеров дисметаболических расстройств в клинической практике.

Внедрение в практику выводов научных исследований – то, что характеризует современную модель медицины как предиктивную, профилактическую, персонализированную и прецизионную. Частично результаты модели представлены в этом номере.

Главный редактор академик РАН
Л.С. Барбараш



УДК 616.739

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-6-11

ДОГОСПИТАЛЬНАЯ ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ ОТ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ТОМСКЕ (1984 И 2018 ГГ.): ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ ЗА 34 ГОДА

С.А. Округин, А.Б. Львова, А.Н. Репин

Научно-исследовательский институт кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111а, Томск, Российская Федерация, 634012

Основные положения

- Уровень догоспитальной летальности от острого инфаркта миокарда всегда был наиболее высоким среди больных молодого трудоспособного возраста, что определяет не только медицинскую, но и социальную значимость его снижения.
- В статье на основе сравнительного анализа случаев догоспитальной летальности больных острым инфарктом миокарда в Томске оценена эффективность медицинской помощи данному контингенту больных за длительный период времени.
- Работа выполнена на основе эпидемиологической программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», а следовательно, анализируемый материал является не селективным, а популяционным.

Цель	Сравнить обстоятельства смерти больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) на догоспитальном этапе в Томске в 1984 и 2018 гг.
Материалы и методы	Исследование проведено на основе анализа базы данных многолетнего наблюдения острой коронарной патологии программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда». В 1984 г. в Томске отмечено 739 случаев ОИМ, в 2018 г. – 924. В остром периоде заболевания в указанные годы погибли 262 (35,5%) и 359 (38,9%) больных соответственно, из которых 158 (60,3%) и 148 (41,2%) умерли на догоспитальном этапе. Для дальнейшего анализа отобраны 66 (41,8%) случаев смерти от ОИМ на догоспитальном этапе в 1984 г. и 46 (31,1%) случаев в 2018 г.
Результаты	В сравнении с 1984 г. в 2018 г. количество больных, у которых смерть наступила в отсутствие медицинской помощи, сократилось (с 74,2% до 52,1; $p < 0,05$). Мало изменилось число эпизодов, при которых больные не успевали вызвать скорую медицинскую помощь в связи с быстрой потерей сознания (остановкой сердца) или успели обратиться за помощью, но погибли до ее приезда. Выросло число случаев смерти больных в присутствии врачей скорой медицинской помощи (с 25,8 до 47,9%; $p < 0,05$).
Заключение	Ситуация с летальными исходами от ОИМ на догоспитальном этапе в Томске за более чем тридцатилетний период улучшилась, но радикальных изменений не произошло. Снизилось число больных, погибших в отсутствие медицинской помощи, хотя таких случаев по-прежнему более половины: каждый 4–5-й пациент не успевает вызвать скорую медицинскую помощь. Более перспективными в снижении догоспитальной летальности являются мероприятия, связанные с диспансеризацией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями для вторичной профилактики ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда.
Ключевые слова	Острый инфаркт миокарда • Внезапная смерть

Поступила в редакцию: 31.07.2020; поступила после доработки: 28.08.2020; принята к печати: 15.09.2020

PREHOSPITAL SUDDEN DEATH FROM ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN TOMSK (1984 AND 2018): WHAT HAS CHANGED FOR 34 YEARS

S.A. Okrugin, A.B. Lvova, A.N. Repin

Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Для корреспонденции: Сергей Анатольевич Округин, sao@cardio-tomsk.ru; адрес: ул. Киевская, 111а, Томск, Россия, 634012
Corresponding author: Sergey A. Okrugin, sao@cardio-tomsk.ru; address: 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Highlights

- Prehospital mortality from acute myocardial infarction has always been the highest among working-age young adults, emphasizing the need for its reduction from medical and social standpoints.
- We report a comparative analysis of prehospital mortality in patients with acute myocardial infarction living in Tomsk and evaluate the effectiveness of medical care provided to these patients.
- Population-level data collected from the WHO project “Acute Myocardial Infarction Registry” have been analyzed.

Aim	To compare the circumstances of the prehospital deaths among patients with acute myocardial infarction (AMI) in Tomsk in 1984 and 2018.
Methods	Population-level data were collected from the WHO project “Acute Myocardial Infarction Registry”. In 1984, 739 cases of AMI were recorded, in 2018 – 924 ones. 262 (35.5%) and 359 (38.9%) deaths occurred in the acute phase, respectively. Of them, 158 (60.3%) and 148 (41.2%) patients died in the prehospital setting. 66 (41.8%) and 46 (31.1%) cases of deaths were selected for further analysis.
Results	In 2018, the number of patients who did not receive timely medical care decreased from 74.2% to 52.2%, compared to 1984 ($p < 0.05$). The number of cases when patients failed to call the ambulance due to a rapid loss of consciousness (cardiac arrest) or managed to call, but died before the ambulance arrived, was similar. The number of death among patients who received emergency medical services (EMS) increased from 25.8% to 47.9% ($p < 0.05$).
Conclusion	Prehospital mortality from AMI in Tomsk has improved over thirty years, but not drastically. Despite the number of patients who died before the first medical contact has decreased, they still make up about half of all cases. Every 4 th –5 th patient fails to contact EMS. In terms of reducing prehospital mortality, measures focused on the regular clinical examination of patients with cardiovascular diseases seem to be more promising for effective secondary prevention of coronary artery disease and AMI.
Keywords	Acute myocardial infarction • Sudden death

Received: 31.07.2020; received in revised form: 28.08.2020; accepted: 15.09.2020

Список сокращений

БИТ – бригада интенсивной терапии	ОИМ – острый инфаркт миокарда
ВС – внезапная смерть	ОКС – острый коронарный синдром
ИБС – ишемическая болезнь сердца	СМП – скорая медицинская помощь

Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается ключевой причиной преждевременного ухода из жизни трудоспособного населения как в РФ, так и большинстве стран мира [1]. Внедрение высоких медицинских технологий позволило снизить госпитальную летальность от инфаркта миокарда в специализированных отделениях до 7–9%. В то же время летальность и смертность от острого коронарного синдрома (ОКС) в целом не изменились, так как основная часть пациентов погибают на догоспитальном этапе, вне стационара.

Догоспитальная летальность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) стала предметом пристального внимания со стороны медицинского сообщества со второй половины прошлого века, когда в многочисленных исследованиях было убедительно по-

казано, что уровень догоспитальной летальности значительно выше госпитальной, а в ее гендерно-возрастной структуре преобладают мужчины молодого трудоспособного возраста [2–4]. Более того, большинство случаев гибели больных на догоспитальном этапе связаны не с ОИМ, который не успевает развиваться, а внезапной смертью (ВС): смертельным исходом, наступающим в течение 6 ч с момента появления первых признаков заболевания у практически здоровых пациентов [2, 5]. Данная ситуация определила не только медицинскую, но и социальную значимость снижения догоспитальной летальности при ОИМ.

Еще в двадцатом веке ряд исследователей неоднократно сообщали о разработке подходов, направленных на снижение догоспитальной летальности. Основные мероприятия организационного характера

заклучались в уменьшении времени доставки и максимальном приближении специализированной помощи к пациентам. К ним можно отнести активную информационную нагрузку населения симптомами и мерами помощи при ОКС в рамках пропаганды здорового образа жизни, увеличение числа специализированных (кардиологических) бригад скорой медицинской помощи (СМП), изменение маршрутизации с целью сокращения времени доезда до больного, создание «малых» кардиологических и парамедицинских бригад. Позднее были сформированы многопрофильные бригады интенсивной терапии (БИТ), способные оказать квалифицированную помощь больному любого профиля, в том числе с острой коронарной патологией [2, 6, 7].

Сейчас основное внимание уделяют повышению эффективности медицинской помощи пациентам на догоспитальном этапе, в частности широкому применению тромболитической терапии и быстрой доставке больного в специализированный центр [8]. Тем не менее данные меры оказались недостаточно эффективными главным образом в связи с внезапным характером летального исхода больных ОИМ на догоспитальном этапе. Тем не менее поиск способов снижения уровня догоспитальной летальности остается чрезвычайно важным, так как основная масса больных ОИМ продолжает умирать вне стационара.

Изучение обстоятельств наступления смерти больных ОИМ на догоспитальном этапе является ценным источником информации для объективного анализа уровня летальности. Особый интерес подобные данные приобретают, если отражают изменения в динамике.

Цель представленной работы – сравнительная оценка случаев смерти больных ОИМ на догоспитальном этапе, зафиксированных в Томске в 1984 и 2018 гг.

Материал и методы

В основу исследования положен анализ базы данных программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ). Данная программа эпидемиологического мониторинга ОИМ разработана и

проводится в Томске с 1984 г, методология работы хорошо известна и освещена в печати [9]. Диагностические критерии острой коронарной патологии подтверждены патологоанатомическим исследованием. Эпидемиология ОИМ изучена среди постоянного населения города в возрасте старше 20 лет.

В 1984 г. в программе зарегистрировано 739 случаев ОИМ, в 2018 г. – 924. В острый период (первые 28 дней заболевания) в указанные годы погибли 262 (35,5%) и 359 (38,9%) больных соответственно, из которых 158 (60,3%) и 148 (41,2%) умерли на догоспитальном этапе. Следует отметить, что в 1984 г. среди погибших было 108 (68,4%) мужчин и 50 (31,6%) женщин, в 2018 г. гендерная структура умерших практически не изменилась: 105 мужчин (70,9%) и 43 (29,1%) женщины. После изучения для дальнейшего анализа отобраны 66 (41,8%) случаев смерти от ОИМ на догоспитальном этапе в 1984 г. и 46 (31,1%) случаев в 2018 г. Определены время и место смерти, обстоятельства наступления летального исхода, катамнез и другие параметры.

Для оценки статистической значимости различий использовали непараметрический критерий хи-квадрат для парных значений, а также критерий Фишера для особо малых величин. Различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Как в 1984, так и в 2018 г. летальный исход у проанализированных лиц наступил в первые 6 ч от начала заболевания – другими словами, пациенты погибли от ВС. В первые 30 мин заболевания в 1984 г. умерли 40 (60,6%) больных, в 2018 г. – 12 (26,1%) пациентов ($p < 0,001$). В интервале от 30 до 60 мин смерть наступила у 10 (15,2%) и 11 (23,9%) пациентов, в период от 1 до 6 ч – у 16 (24,2%) и 23 (50%) лиц соответственно ($p < 0,05$).

Непосредственные обстоятельства смерти больных ОИМ на догоспитальном этапе представлены в *таблице*. Приведенные данные указывают, что в сравнении с 1984 г. в 2018 г. количество больных, у которых смерть наступила в отсутствие медицинской помощи, существенно сократилось, но осталось

Обстоятельства смерти больных острым инфарктом миокарда на догоспитальном этапе
Circumstances of prehospital deaths among patients with acute myocardial infarction

Обстоятельство смерти / Circumstances of the death	1984 / 1984 (n = 66)		2018 / 2018 (n = 46)		p
	n	%	n	%	
Смерть в отсутствие помощи, в том числе / Death in the absence of the first contact with EMS, including:	49	74,2	24	52,1	<0,05
быстрое наступление смерти / sudden cardiac arrest	16	24,2	11	23,9	>0,05
несвоевременное обращение / patient related delay	6	9,1	3	6,5	
смерть до приезда / death before EMS arrival	22	33,3	10	21,7	
вина СМП / EMS related delay	5	7,6	–	–	–
Смерть в присутствии СМП / Death in the presence of paramedics	17	25,8	22	47,9	<0,05

Примечание: СМП – скорая медицинская помощь.

Note: EMS – emergency medical service.

достаточно высоким. Мало изменилось число эпизодов, при которых пациенты не успевали вызвать СМП в связи с быстрой потерей сознания (остановкой сердца). Отмечено незначительное сокращение количества случаев гибели больных, которые успели вызвать СМП, но умерли до приезда бригады. Значительно выросло число летальных исходов в присутствии врачей СМП, причем в 2018 г. это были врачи БИТ, тогда как в 1984 г. каждый четвертый пациент (27,6%) умер в присутствии врачей линейных бригад, которые вызывали БИТ, что приводило к дополнительной потере 10–12 мин и отрицательно сказывалось на результатах реанимации. Среднее время прибытия бригады СМП в адрес вызова в 1984 г. составило $15,6 \pm 0,8$ мин, в 2018 г. – $10,8 \pm 0,6$ мин ($p < 0,05$). Тем не менее снижение данного показателя не отразилось на результатах реанимации. Также важно отметить, что если в 1984 г. почти у каждого третьего умершего (20 больных, или 30,3%) ВС явилась дебютом коронарного заболевания, то в 2018 г. их число сократилось до 8 (17,4%) ($p < 0,05$); то есть большая часть пациентов страдали ишемической болезнью сердца (ИБС) или перенесли ОИМ ранее.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что ситуация с летальными исходами от ОИМ на догоспитальном этапе в Томске за более чем тридцатилетний период улучшилась, но радикально не изменилась. Безусловно, уменьшилось число больных, погибших в отсутствие медицинской помощи, хотя таких случаев по-прежнему более половины, а каждый 4–5-й пациент не успевает вызвать СМП, как и ранее. Замена линейных бригад на многопрофильные БИТ и снижение времени доезда до адреса привело лишь к увеличению числа случаев смерти больных в присутствии врачей СМП. Причина низкой эффективности реанимационных мероприятий – тема отдельной работы. В этой связи хотелось бы напомнить данные итальянских коллег, согласно которым при успешной реанимации время доезда бригады СМП составляет 7,5 мин, при неуспешной – 14,2 мин [10]. Также возможно, что на эффективности реанимационных мероприятий негативно сказались возраст больных и отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Также полученные результаты указывают на недостаточную эффективность мероприятий СМП, направленных на интенсификацию терапии и уменьшение времени доставки больных для сни-

жения летальных исходов вне стационара. Можно предположить, что более перспективными в снижении догоспитальной летальности являются вторичная профилактика ИБС и ОИМ и обязательная диспансеризация лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особо пристальное внимание должно уделяться выявлению пациентов с высоким риском внезапной смерти.

Случаи смерти от ОИМ, в том числе на догоспитальном этапе, все реже являются дебютом ИБС. За анализируемый период среди изучаемого контингента значительно возросло число лиц, страдавших при жизни сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими обязательной диспансеризации и врачебного контроля адекватности лечения с целью предупреждения сердечно-сосудистых катастроф. Под особым наблюдением должны находиться больные, ранее перенесшие ОИМ, поскольку именно эти лица наиболее подвержены риску ВС вследствие повторного инфаркта миокарда [11–13].

Заключение

Данные исследования на основе программы «РОИМ» позволили прийти к неутешительному выводу: за 34 года активной работы по внедрению высокотехнологичной медицинской помощи при ОКС, маршрутизации больных ОИМ с целью их раннего и полноценного лечения летальность от ОИМ остается высокой, а на догоспитальный этап приходится почти половина умерших, при этом значительно уменьшилась гибель больных в отсутствие медицинской помощи. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости радикально усиливать и улучшать не только методы лечения ОИМ, но и вторичную профилактику ИБС, реабилитацию и диспансерное наблюдение за пациентами. Именно в этих мерах, как мы предполагаем, заложены резервы снижения смертности больных ОИМ, в том числе на догоспитальном этапе, учитывая возросшее количество среди умерших пациентов с ишемической болезнью сердца.

Конфликт интересов

С.А. Округин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Б. Львова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Репин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Округин Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии

Author Information Form

Okrugin Sergey A., Ph.D., a senior researcher at the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute of National Research Medical Center of the Russian Academy

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1355-0154

Львова Анна Борисовна, аспирант отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6852-5039

Репин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7123-0645

of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1355-0154

Lvova Anna B., a postgraduate student at the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute of National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6852-5039

Repin Aleksey N., Ph.D., Professor, the Head of the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute of National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7123-0645

Вклад авторов в статью

ОСА – получение и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЛАБ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РАН – вклад в дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

OSA – data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully re-sponsible for the content

LAB – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

RAN – contribution to the design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артамонова Г.В., Максимов С.А., Табакаев М.В. Тенденции смертности населения трудоспособного возраста от болезней системы кровообращения в Российской Федерации и Кемеровской области. *Здравоохранение Российской Федерации* 2015; 59 (6): 19-24.
2. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., Ефимова Е.В. Догоспитальная летальность от острого инфаркта миокарда и возможные пути ее снижения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2012; 2: 28-32.
3. Гафаров В.В., Гафарова А.В. Программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», «MONICA»: треть века (1977-2006 гг.) эпидемиологических исследований инфаркта миокарда в популяции высокого риска. *Терапевтический архив*. 2011; 1: 38-45.
4. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кислицина О.Н. Рондомизированные клинические исследования по профилактике внезапной сердечной смерти: принципы и итоговые показатели. *Анналы аритмологии* 2010; 2: 5-14.
5. Романенко В.В., Романенко З.В. Внезапная сердечная смерть: причины, патофизиология, диагностика, лечение. *Медицинские новости* 2012; 6: 29-35.
6. Dean N.C., Haug P.J., Hawker P.J. Effect of mobile paramedic units on outcome in patients with myocardial infarction. *Ann. Emerg. Med.* 1988; Vol. 17: 1034-1041.
7. Goulding G. New dimensions in pre-hospital cardiac care for your community. *Can. Fam. Physician.* 1987; Vol. 33: 979-981.

8. Вершинина Е.О., Рябов В.В., Репин А.Н., Марков В.А. Сравнение влияния селективных бета-адреноблокаторов небиволола и метопролола на раннее ремоделирование левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда. *Сибирский медицинский журнал (Томск)* 2011; 26(3-1): 33-38.
9. Бетиг З, Мазур Н.А., Метелица В.И. Сравнительные данные по регистрам инфаркта миокарда в Москве и Берлине. *Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний*. Под ред. И.К. Шхвацабая М. Медицина., 1977: 166-193.
10. Feruglio G.A., Albanese C.M., Bandera L. L'unita coronarica mobile dell'Ospedale Regionale di Udine. Da progetto di studio a servizio permanente. *J. Ital. Cardiol.* 1981; Vol. 11: 1348-1355.
11. Сейсембеков Т.З., Исакова Б.К. Клинико-функциональные и морфологические параллели при инфаркте миокарда и внезапной коронарной смерти. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8: 286-287.
12. Болдуева С.А., Быкова Е.Г., Леонова И.А., Ярмош И.В., Архаров И.В., Каледин А.Л., Кухарчик Г.А. Прогностическое значение диастолической дисфункции при внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология* 2011; 8: 22-27.
13. Антонова И.С., Моисеева О.М., Морoshкин В.С. Предикторы внезапной смерти у больных сердечной недостаточностью различного генеза. *Артериальная гипертензия* 2009; 4: 462-465.

REFERENCES

1. Artamonova G.V., Maksimov S.A., Tabakaev M.V. Trends in mortality of the working-age population from diseases of the circulatory system in the Russian Federation and the Kemerovo region. *Healthcare of the Russian Federation* 2015; 59 (6): 19-24. (in Russian).
2. Garganeeva A.A., Okrugin S.A., Borel K.N., Efimova E.V.

Prehospital mortality from acute myocardial infarction and possible ways to reduce it. Complex problems of cardiovascular diseases 2012; 2: 28-32. (in Russian).

3. Gafarov V.V., Gafarova A.V. WHO programs "Register of acute myocardial infarction", "MONICA": a third of a century (1977-2006), epidemiological studies of myocardial infarction in a high-risk population. Therapeutic archive. 2011; 1: 38-45 (in Russian).

4. Bokeria L.A., Bokeria O.L., Kislitsina O.N. Randomized clinical trials for the prevention of sudden cardiac death: principles and outcome indicators. Annals of Arrhythmology 2010; 2: 5-14 (in Russian).

5. Romanenko V.V., Romanenko Z.V. Sudden cardiac death: causes, pathophysiology, diagnosis, treatment. Medical News 2012; 6: 29-35. (in Russian).

6. Dean N.C., Haug P.J., Hawker P.J. Effect of mobile paramedic units on outcome in patients with myocardial infarction. Ann. Emerg. Med. 1988; Vol. 17: 1034-1041.

7. Goulding G. New dimensions in pre-hospital cardiac care for your community. Can. Fam. Physician. 1987; Vol. 33: 979-981.

8. Vershinina E.O., Ryabov V.V., Repin A.N., Markov V.A. Comparison of the effect of selective beta-blockers of nebivolol

and metoprolol on early remodeling of the left ventricle in patients with acute myocardial infarction. Sibirskij medicinskij zhurnal (Tomsk) 2011; 26 (3-1): 33-38. (in Russian).

9. Betig Z., Mazur N.A., Metelitsa V.I. Comparative data on the registers of myocardial infarction in Moscow and Berlin. Epidemiology of cardiovascular diseases. I.K. Shkhvatsabaya, editor. Moscow: Medicine; 1977: 166-193. (in Russian).

10. Feruglio G.A., Albanese C.M., Bandera L. L'unita coronarica mobile dell'Ospedale Regionale di Udine. Da progetto di studio a servizio permanente. J. Ital. Cardiol. 1981; Vol. 11: 1348-1355.

11. Seisembekov TZ, Iskakova B.K. Clinical, functional and morphological parallels in myocardial infarction and sudden coronary death. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 8: 286-287. (in Russian).

12. Baldueva S.A., Bykova E.G., Leonova I.A., Yarmosh I.V., Arkharov I.V., Kaledin A.L., Kukhartchik G.A. Prognostic value of diastolic dysfunction in sudden cardiac death in patients after myocardial infarction. Cardiology 2011; 8: 22-27. (in Russian).

13. Antonova I.S., Moiseeva O.M., Moroshkin V.S. Predictors of sudden death in patients with heart failure of various origins. Arterial hypertension 2009; 4: 462-465. (in Russian).

Для цитирования: Округин С.А., Львова А.Б., Репин А.Н. Догоспитальная внезапная смерть от острого инфаркта миокарда в Томске (1984 и 2018 гг.): что изменилось за 34 года. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4): 6-11. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-6-11

To cite: Okrugin S.A., Lvova A.B., Repin A.N. Prehospital sudden death from acute myocardial infarction in Tomsk (1984 and 2018): what has changed for 34 years. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(4): 6-11. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-6-11



УДК 616-035.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-12-20

МЕТОД ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ТРОМБОДИНАМИКИ КАК ИНСТРУМЕНТ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, Т.Ю. Пенская, О.В. Груздева, И.И. Жидкова, А.Г. Неешпапа, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Результаты исследования вносят вклад в понимание процессов системы гемостаза после тромбоэмболии легочной артерии на фоне приема антикоагулянтов.
- Полученные данные о связи повышенной скорости образования фибринового сгустка с рядом клинических факторов открывают перспективу для разработки системы оценки риска неблагоприятного течения заболевания в амбулаторном периоде у больных после тромбоэмболии легочной артерии.

Актуальность	Тщательный мониторинг состояния системы гемостаза у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) с оценкой эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии является одной из важнейших задач.
Цель	Определить факторы, связанные с недостаточным снижением скорости образования фибринового сгустка у пациентов после ТЭЛА на фоне антикоагулянтной терапии.
Материалы и методы	В исследование включены 33 пациента. Для контроля состояния плазменного гемостаза использовали показатели коагулограммы и метод динамической тромбофотометрии («Регистратор тромбодинамики Т-2», «ГемаКор», Россия).
Результаты	Выявлено, что медиана скорости образования фибринового сгустка в общей выборке пациентов была в пределах нормы, однако у 13 пациентов (39,4%) наблюдались значения выше 29 мкм/мин. Установлено, что пациенты с недостаточным снижением скорости образования фибринового сгустка были значимо моложе ($p = 0,045$), при этом чаще имели массивную ТЭЛА в главных ветвях ($p = 0,015$) и высокое систолическое давление в легочной артерии ($p = 0,043$).
Заключение	Метод тромбодинамики характеризуется возможностью идентифицировать больных ТЭЛА с повышенным тромбогенным потенциалом на фоне антикоагулянтной терапии к концу госпитального этапа лечения. Высокая скорость образования фибринового сгустка к концу госпитального периода наблюдалась у более молодых пациентов с тромбозом главных ветвей легочной артерии и высокой легочной гипертензией.
Ключевые слова	Тромбоэмболия легочной артерии • Тромбодинамика • Факторы риска

Поступила в редакцию: 02.10.2020; поступила после доработки: 28.10.2020; принята к печати: 09.11.2020

THROMBODYNAMICS AS A TOOL FOR MONITORING THE EFFECTIVENESS OF ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH PULMONARY EMBOLISM

S.A. Berns, E.A. Shmidt, T.Yu. Penskaya, O.V. Gruzdeva, I.I. Zhidkova, A.G. Neeshpapa, O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Для корреспонденции: Евгения Александровна Шмидт, e.a.shmidt@mail.ru; адрес: Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Evgeniya A. Shmidt, e.a.shmidt@mail.ru; address: 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The study contributes to the understanding of the hemostasis after pulmonary embolism during anticoagulation therapy.
- A novel relationship of the increased rate of fibrin clot formation with several clinical factors has opened new horizons to the development of a prognostic model of an unfavorable course of the disease in patients after pulmonary embolism in the outpatient period.

Background	Monitoring of hemostasis in patients with pulmonary embolism (PE) to assess the efficacy and safety of anticoagulant therapy is one of the most emerging needs in clinical practice.
Aim	To determine the factors associated with an insufficient decrease in the rate of fibrin clot formation in patients after pulmonary embolism receiving anticoagulation therapy.
Methods	33 patients were recruited in the study. To control plasma hemostasis, we measured coagulogram indices and performed dynamic thrombophotometry (T-2 Thrombodynamics Registrar, GemaCore, Russia).
Results	The median rate of fibrin clot formation in the general sample of patients was within the normal range. However, 13 patients (39.4%) had these values higher than 29 $\mu\text{m}/\text{min}$. Patients with an insufficient decrease in the rate of fibrin clot formation were significantly younger ($p = 0.045$), more often had massive PE of the main branches of the pulmonary artery ($p = 0.015$), and high systolic pulmonary artery pressure ($p = 0.043$).
Conclusion	Thrombodynamics allows identifying patients with PE and an increased thrombogenic potential under anticoagulation therapy by the end of the hospital stage. A high rate of fibrin clot formation by the end of the hospital period is observed in younger patients with thrombosis of the main branches of the pulmonary artery and high pulmonary hypertension.
Keywords	Pulmonary embolism • Thrombodynamics • Risk factors

Received: 02.10.2020; received in revised form: 28.10.2020; accepted: 09.11.2020

Список сокращений

ДЛА – давление в легочной артерии ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – острая окклюзия тромбом ветвей легочной артерии, сопровождающаяся острой правожелудочковой недостаточностью, – является одной из главных причин госпитализаций и смертности после инфаркта миокарда в Европе и России [1, 2]. Проведение тщательного и своевременного мониторинга состояния системы гемостаза у пациентов с ТЭЛА с оценкой эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии является одной из важнейших задач [3]. На сегодняшний день актуален персонализированный подход к выбору антикоагулянтного препарата и эффективной и безопасной дозы при помощи лабораторных методов, так как и избыточная, и недостаточная дозы препарата чреваты развитием осложнений [4]. Одним из таких подходов является метод пространственной тромбодинамики, который апробирован на выборках пациентов с различной патологией гемостаза, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями [5]. Так, авторы исследования, проведенного в терапевтическом

стационаре на выборке из 31 пациента с ТЭЛА, установили, что во всех случаях с помощью метода тромбодинамики регистрировалось образование спонтанных сгустков, что позволяет рассматривать данный способ как эффективный инструмент диагностики гиперкоагуляционных состояний [6]. Наиболее значимыми с позиции лечащего врача являются оценка эффективности лечебных подходов в госпитальном периоде у пациентов с ТЭЛА, а также формирование плана профилактики случаев рецидива ТЭЛА на амбулаторном этапе лечения. В связи с этим необходимо получение объективной информации о коагуляционном звене гемостаза у пациентов с ТЭЛА на фоне антикоагулянтной терапии и выявление проявлений резистентности к такому лечению.

Целью настоящего исследования было определить факторы, связанные с недостаточным снижением скорости образования фибринового сгустка у пациентов после тромбоэмболии легочной артерии на фоне антикоагулянтной терапии в госпитальном периоде.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

В исследование вошли 33 пациента с диагностированной по данным компьютерной томографии с контрастированием ТЭЛА, поступившие в стационар с характерной клинической картиной. Схема обследования пациентов включала сбор анамнеза и жалоб, оценку объективного статуса и определение прогностического индекса 30-дневной летальности у больных ТЭЛА (Pulmonary Embolism Severity Index, PESI). В последующем записывалась электрокардиограмма в 16 отведениях, определялись лабораторные показатели (общий и биохимический анализы крови, D-димер), коагулограмма, тропонин Т); проводились эхокардиография с определением размеров правого желудочка и давления в легочной артерии (ДЛА), цветное дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Для контроля состояния плазменного гемостаза использовали показатели коагулограммы и метод динамической тромбофотометрии. С этой целью применялась диагностическая лабораторная система «Регистратор тромбодинамики Т-2» «ГемаКор» (Россия), используемая для диагностики нарушений свертывания крови путем исследования в гетерогенной системе *in vitro* пространственно-временной динамики свертывания крови – тромбодинамики.

Процесс инициируется локализованным активатором свертывания в условиях, приближенных к физиологическим. Для исследования тромбодинамики образцы плазмы крови помещаются в каналы измерительной кюветы. Затем в каналы кюветы вводится специальная вставка-активатор, на торце которой иммобилизован активатор свертывания – тканевой фактор. Как только плазма крови соприкасается с активатором, запускается процесс свертывания и от иммобилизованного тканевого фактора начинает расти фибриновый сгусток. Процесс возникновения и роста фибринового сгустка регистрируется в режиме последовательной фотосъемки с помощью цифровой фотокамеры методом темного поля. Полученная серия фотоизображений позволяет зафиксировать, как меняются размеры, форма и плотность фибринового сгустка со временем. На основе полученных изображений рассчитываются численные параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка, такие как задержка роста сгустка (Tlag), скорость роста сгустка (V), начальная скорость (Vi) и стационарная скорость роста сгустка (Vst), а также размер сгустка через 30 мин (CS). Определяют также плотность сгустка (D) и время появления спонтанных сгустков (Tsp).

Для оценки эффективной гипокоагуляции крови на фоне медикаментозного воздействия кровь для анализа забирали на 7–8-е сут. госпитального периода через 24 ч после последнего приема препарата.

Клиническая характеристика пациентов с ТЭЛА представлена ниже.

Показатель / Parameter	Пациенты с ТЭЛА / Patients with PE, n = 33
Средний возраст, годы / Mean age, years	62 (46; 67)
Мужчины/женщины / Men/women, n (%)	16/17 (48,5/51,5)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	26 (78,8)
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	9 (27,3)
Ишемическая болезнь сердца / Cardiac ischemia, n (%)	7 (21,2)
Онкопатология в анамнезе / History of oncopathology, n (%)	5 (15,1)
ТЭЛА в анамнезе / History of PE, n (%)	8 (24,2)
Тромболитическая терапия госпитально / Hospital thrombolytic therapy, n (%)	13 (39,4)
Индекс PESI / PESI, Me (Q25; Q75), баллы / scores	113 (96,0; 122,0)

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; PESI – индекс тяжести ТЭЛА.
Note: PE – pulmonary embolism, PESI – Pulmonary Embolism Severity Index.

Средний возраст пациентов составил 62 года, половой состав распределился пополам, наибольшее количество пациентов в выборке имели промежуточный (3-й класс) риск 30-дневной летальности по шкале PESI. Тромболитическую терапию получили около 40% пациентов, все больным проводили инфузию гепарина с момента установления диагноза. Выбор антикоагулянтного орального препарата осуществлял лечащий врач в отделении неотложной кардиологии со вторых суток госпитального периода: варфарин назначен 3 пациентам (9,1%), дабигатран – 16 (48,5%), ривароксабан – 14 (42,4%) пациентам. Назначение апиксабана не выявлено ни в одном случае. Все пациенты изучаемой выборки имели благоприятное течение заболевания в госпитальном периоде. В связи с пилотным характером исследования и назначением полных доз антикоагулянтных препаратов согласно клиническим рекомендациям терапия после получения результатов анализов не менялась.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ MedCalc, версия 16.2.1 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Определяли нормальность распределения данных методом Колмогорова – Смирнова. Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные показатели –

в виде медианы (Me) с указанием квартильного размаха [Q25; Q75]. Сравнение в двух группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни для количественных данных. Качественные данные сравнивали по таблицам сопряженности 2 × 2 с использованием критерия Пирсона и точного критерия Фишера при количестве наблюдений в группе менее 5. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

Оценка параметров крови у пациентов с ТЭЛА показала, что уровень гемоглобина и показателей коагулограммы был в пределах нормы. Обращает внимание уровень D-димера, который значимо превышал показатель нормы. Следует отметить, что кровь для исследования D-димера забирали в первые сутки установления диагноза ТЭЛА, в динамике исследование не повторялось. Остальные показатели коагулограммы и тромбодинамики изучали на 7–8-е сут. заболевания на фоне приема антикоагулянтной терапии. Выявлено, что медиана показателя V в общей выборке пациентов не вышла за пределы нормативных значений (табл. 1).

В то же время у части пациентов ($n = 13$; 39%) значения V превышали норму показателя (более 29 мкм/мин). При этом медиана и межквартильный

размах остальных параметров тромбодинамики не отличались от референсных значений.

С целью поиска факторов, ассоциированных с недостаточным снижением скорости образования фибринового сгустка, пациенты были разделены на две группы: в группу 1 ($n = 20$) вошли пациенты с показателем V на госпитальном этапе менее 29 мкм/мин, в группу 2 ($n = 13$) – со значением V более 29 мкм/мин (табл. 2).

Установлено, что пациенты с недостаточным снижением скорости образования фибринового сгустка были значимо моложе ($p = 0,045$), при этом чаще имели локализацию эмбола в главных ветвях легочной артерии ($p = 0,015$), а также высокое систолическое ДЛА ($p = 0,043$). В обеих группах пациентов наблюдался одинаково высокий уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибриногена. Среди показателей тромбодинамики у пациентов группы II отмечен значимо больший размер сгустка через 30 мин, превышающий показатель нормы.

Следует отметить, что феномена недостаточной гипокоагуляции не наблюдалось ни у одного из пациентов, которые принимали варфарин. При этом наблюдалась тенденция к наименьшему снижению скорости образования фибринового сгустка на фоне приема варфарина (рисунок). В то же время гипокоагуляционное состояние крови со снижением

Таблица 1. Показатели коагуляции и тромбодинамики крови у пациентов с ТЭЛА
Table 1. Coagulation and parameters of blood thrombodynamics in patients with PE

Параметр / Parameter	Пациенты с ТЭЛА / PE patients	Референсный уровень / Reference level
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	132,0 (113,7; 143,2)	117,0–145,0
D-димер в момент госпитализации, нг/л / Admission D-dimer level, ng/L	4 590,0 (2 282,7; 5 000,0)	0–500
Международное нормализованное отношение / International normalized ratio	1,05 (1,0; 1,19)	0,85–1,25
АЧТВ, с / APTT, sec	31,5 (28,8; 35,1)	26,0–36,0
РФМК, мг, % / SFMCs, mg, %	8,7 (5,7; 14,0)	0–3,5
Протромбиновый индекс / Prothrombin index, %	92,5 (71,5; 99,0)	70,0–13,0
Тромбиновое время, с / Thrombin time, sec	16,05 (14,3; 21,0)	14,0–16,0
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	4,5 (3,7; 5,7)	2,0–4,0
Антитромбин III / Antithrombin III, %	100,0 (92,0; 110,5)	70,0–130,0
Протеин C / Protein C, %	101,0 (81,7; 121,0)	60,0–160,0
Параметры роста сгустка крови (тромбодинамика) / Blood clot growth parameters (thrombodynamics)		
Скорость (V), мкм/мин / Speed (V), μm/min	28,6 (26,9; 31,8)	20–29
Стационарная скорость (Vst), мкм/мин / Stationary speed (Vst), μm/min	28,6 (26,9; 31,8)	20–29
Начальная скорость (Vi), мкм/мин / Initial speed (Vi), μm/min	55,0 (49,1; 60,0)	38–56
Задержка роста (Tlag), мин / Growth retardation (Tlag), min	1,1 (1,0; 1,2)	0,6–1,5
Плотность сгустка (D), усл. ед. / Clot density (D), conventional units	25 696,0 (24 399,2; 28 578,2)	15 000–32 000
Размер сгустка через 30 мин (CS), мкм / Clot size after 30 min (CS), μm	1 148,0 (1 050,2; 1 289,2)	800–1 200
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин / Time of appearance of spontaneous clots (Tsp), min	Отсутствует / Absent	

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.
Note: APTT – activated partial thromboplastin time; PE – pulmonary embolism; SFMCs – soluble fibrin-monomeric complexes.

показателя V менее 20 мкм/мин отмечено только у одного пациента на фоне приема варфарина; у остальных больных, принимавших пероральные антикоагулянты, подобного эффекта не выявлено.

Обсуждение

У пациентов с ТЭЛА используемые методы диагностики должны позволять проводить интегральную оценку состояния гемостаза, предупреждать о возможном развитии тромботических осложнений и осуществлять мониторинг не только безопасности, но и эффективности антикоагулянтной терапии [7]. Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали спорные моменты в отношении использования клоттинговых тестов состояния гемостаза в остром периоде ТЭЛА на фоне антикоагулянт-

ной терапии, назначаемой согласно современным рекомендациям [8]. Так, несмотря на недельный период использования антикоагулянтных препаратов в крови всех пациентов с ТЭЛА определялась высокая концентрация медианы растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибрина. С одной стороны, данный факт может указывать на недостаточный эффект антикоагулянтов, с другой – готовность плазменного звена гемостаза к повторному образованию фибринового сгустка под влиянием факторов риска. Наглядными оказались результаты теста тромбодинамики, который зарекомендовал себя как эффективный инструмент оценки состояния гемостаза у пациентов с различной патологией [5, 9].

Согласно публикациям создателей изучаемого в данной статье метода, параметр V – основной в тесте

Таблица 2. Клинические и лабораторные факторы в группах больных ТЭЛА с нормальным и повышенным показателем скорости образования фибринового сгустка

Table 2. Clinical and laboratory factors in the groups of PE patients with normal and increased rate of fibrin clot formation

Параметр / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 20	Группа 2 / Group 2, n = 13	P
Тромболитическая терапия / Thrombolytic therapy, n (%)	7 (35,0)	3 (23,1)	0,700
Возраст, лет / Age, years	63 (61; 70)	46 (40,7; 65,5)	0,045
Индекс PESI, баллы / PESI, scores	108,5 (100; 116,5)	113,0 (85,0; 125,5)	0,923
Женский пол / Female, n (%)	11 (55,0)	5 (38,4)	0,481
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	5 (25)	2 (15,4)	0,675
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	13 (65)	9 (69,2)	1,000
Тромбоз сегментарных ветвей легочной артерии / Thrombosis of the segmental branches of the pulmonary artery, n (%)	13 (65)	11 (84,6)	0,263
Тромбоз долевых ветвей легочной артерии / Pulmonary artery lobar thrombosis, n (%)	15 (75)	8 (61,5)	0,461
Тромбоз главных ветвей легочной артерии / Thrombosis of the main branches of the pulmonary artery, n (%)	8 (40)	11 (84,6)	0,015
Тромбоз ствола легочной артерии / Pulmonary artery trunk thrombosis, n (%)	2 (10)	3 (23,1)	0,359
Инфаркт-пневмония / Necrotizing pneumonia, n (%)	7 (35)	4 (30,7)	1,000
ДЛА систолическое, мм рт. ст. / Systolic PAP, mm Hg	45 (35,0; 64,0)	57 (45,0; 67,0)	0,043
Прием дабигатрана / Dabigatran, n (%)	9 (45)	7 (53,8)	0,728
Прием ривароксабана / Rivaroxaban, n (%)	8 (40)	6 (46,2)	1,000
Прием варфарина / Warfarin, n (%)	3 (15)	0	–
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	133,0 (116,0; 146,0)	123,0(109; 141,7)	0,333
Международное нормализованное отношение / International normalized ratio	1,06 (1,03; 1,25)	1,03 (0,98; 1,12)	0,249
АЧТВ, с / APTT, sec	33,3 (27,5; 37,1)	30,0 (28,9; 32,1)	0,514
РФМК, мг, % / SFMCs, mg, %	8,5 (4,1; 14,0)	9,0 (6,0; 13,2)	0,670
Протромбиновый индекс / Prothrombin index, %	90,0 (70,2; 95,7)	96,0 (83,2; 102,2)	0,192
Тромбиновое время, с / Thrombin time, sec	16,0 (13,9; 22,0)	17,0 (14,4; 19,7)	0,561
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	4,6 (3,9; 5,5)	4,5 (3,5; 5,8)	0,659
Антитромбин III / Antithrombin III, %	99,0 (88,0; 110,7)	105,0 (99,0;109,7)	0,420
Протеин C / Protein C, %	100,5 (83,5;123,0)	101,0 (78,7; 121,0)	0,965
Задержка роста (Tlag), мин / Growth retardation (Tlag), min	1,1 (1,0; 1,5)	1,1 (1,0; 1,1)	0,381
Плотность сгустка (D), усл. ед. / Clot density (D), conventional units	26 723,5 (24 786,5; 28 290,0)	25 190,0 (24 046,0; 29 946,0)	0,912
Размер сгустка через 30 мин (CS), мкм / Clot size after 30 min (CS), μm	1 078,5 (1 042,5; 1 147,0)	1 316,0 (1 221,5; 1 347,5)	<0,0001

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ДЛА – давление в легочной артерии; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; PESI – индекс тяжести ТЭЛА.

Note: APTT – activated partial thromboplastin time; PAP – pulmonary artery pressure; PESI – Pulmonary Embolism Severity Index; SFMCs – soluble fibrin-monomeric complexes.

тромбодинамики, высокочувствительный к изменениям гемостаза различной природы, при этом снижение уровня V происходит при терапии антикоагулянтами и тяжелом дефиците факторов внутреннего и общего пути свертывания крови. Параметр V_i (начальная скорость) более чувствителен к нарушениям во внешнем пути гемостаза, в то время как повышение V_{st} (стационарная скорость) показывает выраженную гиперкоагуляцию с множественным формированием спонтанных сгустков [3]. В представленном нами исследовании часть пациентов имели повышенное значение скорости образования фибринового сгустка несмотря на антикоагулянтную терапию. Данный вопрос поднимался в ряде публикаций, где повышенное значение V наряду со снижением показателя $Plag$ расценивалось как предиктор гиперкоагуляционного состояния плазмы и пациентам была рекомендована усиленная антитромботическая схема лечения [10, 11]. В свою очередь параметр $Plag$ может быть использован для контроля антикоагулянтной терапии, на фоне которой лаг-тайм удлиняется, однако в нашем исследовании данный показатель не выходил за пределы референсных значений. В течение 7–8 сут. применения антикоагулянтной терапии в связи с таким мощным тромбогенным состоянием, как клинически манифестированная ТЭЛА, показатели гемостаза не нормализовались, поэтому наиболее перспективным является изучение параметров тромбодинамики на третьем и шестом месяцах амбулаторного лечения.

В публикации Ю.В. Шатохина с соавт. (2017) показано, что метод тромбодинамики является одним из самых эффективных способов контроля антикоагулянтной терапии. Так, антикоагулянты непрямого действия (варфарин) не влияют на стадию инициации свертывания, однако коррелируют с пространственным ростом и скоростью образования сгустка. В то время как прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и фактора Ха (ривароксабан) влияют на процесс инициации роста, но показывают слабую связь

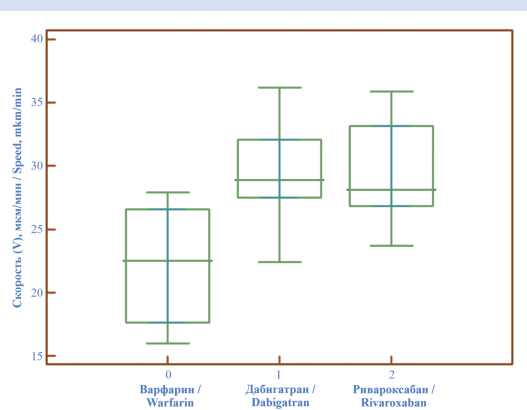
со скоростью образования фибринового сгустка [12]. Подобные результаты получены и в нашем исследовании, на основании чего можно утверждать, что тест тромбодинамики персонафицированно оценивает эффект антикоагулянтной терапии и способен выявить не только гипокоагуляционные состояния, угрожающие кровотечением, но и недостаточный эффект препарата у отдельных категорий пациентов, что может привести к рецидиву ТЭЛА. Метод пространственной тромбодинамики показал чувствительность к гиперкоагуляционным состояниям и в исследовании Д.К. Гущина с соавт. (2018) на когорте послеоперационных пациентов. Продемонстрировано, что низкая частота гипокоагуляции в раннем послеоперационном периоде на фоне традиционной тромбопрофилактики определяет сохраняющийся высокий риск тромбоэмболических осложнений [13].

В другом исследовании на выборке пациентов, подвергшихся операционному вмешательству, определено увеличение начальной (V_i до $63,5 \pm 5,5$ мкм/мин) и стационарной (V_{st} до $35,3 \pm 4,7$ мкм/мин) скорости роста сгустков. Полученные данные теста тромбодинамики позволили точно оценить вероятность тромбоэмболических осложнений у 61,8% больных, усовершенствовать схемы профилактики в периоперационном периоде и минимизировать риски возникновения венозных тромбоэмболических осложнений при хирургическом лечении больных [14].

Результаты исследования А.Ю. Крылова с соавт. (2016) показали, что возникновение любых тромботических осложнений происходит на фоне гипокоагуляции при варфаринотерапии, при этом тест тромбодинамики продемонстрировал высокую эффективность в оценке состояния плазменного гемостаза и прогнозирования риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у больных с гиперкоагуляцией [15].

Полученные нами данные о связи высокой скорости образования фибринового сгустка с рядом клинических параметров позволяют выделить пациентов с вероятностью рецидивирования венозной тромбоэмболии. В группу риска вошли более молодые пациенты с массивной ТЭЛА и высоким систолическим давлением в легочной артерии. У данных пациентов наблюдался значительно больший размер сгустка через 30 мин, что свидетельствует о более мощной активации процесса тромбообразования. Данная категория пациентов должна подвергаться более тщательному мониторингу как системы гемостаза, так и снижения систолического давления в легочной артерии на амбулаторном этапе, так как недостаточный эффект лечения может привести к тяжелым последствиям в виде хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии.

Таким образом, метод тромбодинамики может выступать дополнительным инструментом оценки тромбогенного потенциала плазмы у пациентов с ТЭЛА как на госпитальном, так и амбулаторном этапах.



Скорость образования фибринового сгустка на фоне приема различных видов антикоагулянтов у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

The rate a fibrin clot formation during anticoagulation therapy in patients with pulmonary embolism

Эффективный контроль состояния гемостаза позволяет предотвратить повторные случаи ТЭЛА, которые в 36,5% случаев заканчиваются смертельным исходом [16]. Данный метод имеет ограничения в оценке всех звеньев гемостаза в связи с исключением из анализа, в отличие от других глобальных тестов, которые нашли применение в клинической практике, тромбоцитарного компонента крови [17]. Однако в случае оценки эффективности антикоагулянтной терапии метод пространственной тромбодинамики может быть широко применен как в госпитальном периоде, так и при амбулаторном наблюдении.

Ограничения исследования

Пилотный характер исследования, малое количество пациентов, наблюдательный тип исследования с отсутствием рандомизации при распределении вида антикоагулянта у пациентов с ТЭЛА.

Заключение

Идентификация повышенного тромбогенного потенциала плазмы у пациентов с ТЭЛА, получающих антикоагулянтную терапию, возможна с помощью метода пространственной тромбодинамики. Высокая скорость образования фибринового сгустка может быть расценена как недостаточный антикоа-

гулянтный эффект к концу госпитального периода лечения и связана с такими факторами как молодой возраст, тромбоз главных ветвей легочной артерии и высокая легочная гипертензия. Данные параметры позволяют определить пациентов с повышенным риском неблагоприятного течения заболевания в отдаленном периоде наблюдения.

Конфликт интересов

С.А. Бернс и О.Л. Барбараш входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Е.А. Шмидт заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Ю. Пенская заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Груздева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.И. Жидкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Неешпапа заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках поискового научного исследования 2020-419-18 «Изучение эффективности пероральных антикоагулянтов на основании оценки параметров динамики роста фибринового сгустка у пациентов с тромбозом легочной артерии».

Информация об авторах

Бернс Светлана Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1002-1895

Шмидт Евгения Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3215-2140

Пенская Татьяна Юрьевна, научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6548-0226

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Жидкова Ирина Игоревна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4819-5965

Author Information Form

Berns Svetlana A., Ph.D., a leading researcher at the Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1002-1895

Shmidt Eugenia A., PhD, a leading researcher at the Laboratory of Circulation Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3215-2140

Penskaya Tatyana Yu., a researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6548-0226

Gruzdeva Olga V., Ph.D., the Head of the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Zhidkova Irina I., Ph.D., a researcher at the Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4819-5965

Неешпапа Анастасия Геннадьевна, кардиолог, аспирант федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6808-9959

Барбараши Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Neeshpapa Anastasia G., M.D., a cardiologist, a postgraduate student at the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6808-9959

Barbarash Olga L., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

БСА – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШЕА – вклад в концепцию и дизайн исследования, интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПТЮ – получение и интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГОВ – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЖИИ – получение и интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НАГ – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

BSA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShEA – contribution to the concept and design of the study, data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

PTYu – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GOV – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZhII – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

NAG – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петелина И.Ю., Зеленцова Я.В., Ирмаи Р.Н. Анализ больных с тромбоэмболией легочной артерией. Устойчивое развитие науки и образования. 2018; 5:128-31.

2. Konstantinides S. V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Respiratory Journal. 2019;54: 3. 1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019

3. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибко А.М., Купраш А.Д., Атауллаханов Ф.И. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018; 17 (4): 114–126. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126

4. Lipets E.N., Ataulakhov F.I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. Thromb J. 2015; 13: 4. doi: 10.1186/s12959-015-0038-0.

5. Шлык И.Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Медицинский вестник Юга России. 2019; 10 (2): 48-54.

6. Поварова Т.В., Касовская Е.С., Ермакова Т.И. Тромбодинамика как инструмент прогнозирования тромбоэмболии легочной артерии в практике кардиолога. Наследственная и приобретенная патология свертывания крови - тромбозы и кровотечения: диагностика, профилактика, лечение, экономика: материалы V межрегиональной научно-практической конференции;

03-04 марта 2020, Саратов. Под ред. Пучиньяна Д.М., Паршиной С.С. Саратов: изд-во Саратовский источник; 2020. с. 49-51.

7. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Gracheva M.A., Koltsova E.M. et al. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. PLoS One. 2018 Jun 28;13(6):e0199900. doi: 10.1371/journal.pone.0199900.

8. Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J. 2019; 1-61 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

9. Будыкина Т.С., Гурьева В.М., Верхолюмова Ф.Ю. Эффективный инструмент оценки состояния гемостаза во время беременности: тромбофотометрия динамическая (Тромбодинамика). Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15 (4):95-100.

10. Кремлёва Ю.М., Гарганчук Е.Н. Пространственная тромбодинамика как метод оптимизации антикоагулянтной терапии при операции каротидной эндартерэктомии. Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2014;32 (1):168-169.

11. Паршина С.С. Глобальный тест тромбодинамики в диагностике и лечении больных сердечно-сосудистой патологией. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016;6 (8): 1437-1438.

12. Шатохин Ю.В., Шлык И.Ф., Снежко И.В., Шатохина О.Н., Простов И.И., Бурнашева Е.В. и др. Новый метод исследования гемостаза – тромбодинамика (обзор литературы). Оптимизация диагностики и лечения заболеваний системы крови:

материалы межрегиональной научно-практической конференции гематологов с международным участием, Ростов-на-Дону, 24-25 ноября 2017. Ростов-на-Дону: изд-во Ростовский государственный медицинский университет; 2017. с. 34-39.

13. Гушин Д.К., Купряшов А.А., Зеленикин М.М. Оценка эффективности традиционной тромбопрофилактики у пациентов после унiventрикулярной коррекции методом "тромбодинамика". Новости сердечно-сосудистой хирургии. 2018; 2 (1):16-23.

14. Вагин И.В., Карипиди Г.К., Барышев А.Г., Савченко Ю.П., Базлов С.Б., Авакимян С.В. и др. Использование теста тромбодинамики в комплексном периоперационном мониторинге свертывающей системы крови у хирургических больных. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25 (6): 44-49.

15. Крылов А.Ю., Шулуто А.М., Прасолов Н.В., Петровская А.А., Хмырова С.Е. Коагулогические аспекты

лечения осложнений пролонгированной терапии варфарином. Ангиология и сосудистая хирургия. 2016; 22 (3): 33-40

16. Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагирияк О.А. Ведение пациентов с тромбоэмболией легочной артерии в условиях кардиологического стационара с позиций современных рекомендаций Европейского общества кардиологов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;(4):90-96. doi 10.17802/2306-1278-2015-4-90-96

17. Фанаскова Е.В., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Тютрин И.И., Пенская Т.Ю., Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Барбараш О.Л. Возможность применения метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для оценки гемостатического потенциала крови при операциях коронарного шунтирования на фоне длительной аспиринотерапии. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16 (3): 145–155. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-145-155

REFERENCES

1. Petelina I.Ju., Zelencova Ja.V., Irimia R.N. Analysis of patients with pulmonary embolism. Ustojchivoe razvitie nauki i obrazovaniya. 2018; 5:128-31 (in Russian).

2. Konstantinides S. V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Respiratory Journal. 2019;54: 3. 1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019

3. Balandina A.N., Kol'cova E.M., Shibeko A.M., Kuprash A.D., Ataullahanov F.I. Thrombodynamics: a new approach to the diagnosis of hemostatic system disorders. Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2018; 17 (4): 114–126 (in Russian).

4. Lipets E.N., Ataullakhanov F.I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. Thromb J. 2015; 13: 4. doi: 10.1186/s12959-015-0038-0.

5. Shlyk I.F. Informative value of the thrombodynamics method in assessing the state of hemostasis in patients with ischemic heart disease. Medicinskij vestnik Juga Rossii. 2019; 10 (2): 48-54 (in Russian).

6. Povarova T.V., Kasovskaja E.S., Ermakova T.I. Thrombodynamics as a tool for predicting pulmonary embolism in the practice of a cardiologist. Nasledstvennaya i priobretnennaya patologiya svertyvaniya krovi - trombozy i krvotekheniya: diagnostika, profilaktika, lechenie, ekonomika: materialy V mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii; 03-04 marta 2020, Saratov. Pod red. Puchin'yana D.M., Parshinoy S.S. Saratov: izd-vo Saratovskij istochnik; 2020. p. 49-51 (in Russian).

7. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Gracheva M.A., Koltsova E.M. et al. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. PLoS One. 2018 Jun 28;13(6):e0199900. doi: 10.1371/journal.pone.0199900.

8. Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J. 2019; 1-61 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

9. Budykina T.S., Gur'eva V.M., Verholomova F.Ju. An effective tool for assessing the state of hemostasis during pregnancy:

dynamic thrombophotometry (Thrombodynamics). Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2015; 15 (4):95-100 (in Russian).

10. Kremljova Ju.M., Garganchuk E.N. Spatial thrombodynamics as a method for optimizing anticoagulant therapy during carotid endarterectomy. B'ulleten' Severnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2014;32 (1):168-169 (in Russian).

11. Parshina S.S. Global thrombodynamics test in the diagnosis and treatment of patients with cardiovascular pathology. B'ulleten' medicinskih internet-konferencij. 2016;6 (8): 1437-1438 (in Russian).

12. Shatohin Ju.V., Shlyk I.F., Snezhko I.V., Shatohina O.N., Prostov I.I., Burnasheva E.V. et al. A new method for the study of hemostasis – thrombodynamics (literature review) Optimizaciya diagnostiki i lecheniya zabolevanij sistemy krovi: materialy mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii gematologov s mezhdunarodnym uchastiem, Rostov-na-Donu, 24-25 noyabrya 2017. Rostov-na-Donu: izd-vo Rostovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet; 2017. p. 34-39 (in Russian).

13. Gushhin D.K., Kuprjashov A.A., Zelenikin M.M. Evaluation of the effectiveness of traditional thromboprophylaxis in patients after univentricular correction using the thrombodynamics method. Novosti serdechno-sosudistoj hirurgii. 2018; 2 (1):16-23 (in Russian).

14. Vagin I.V., Karipidi G.K., Baryshev A.G., Savchenko Yu.P., Bazlov S.B., Avakimyan S.V. et al. Using thrombodynamics test an integrated perioperative monitoring of blood coagulation in surgical patients. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2018; 25 (6): 44-49 (in Russian).

15. Krylov A.Yu., Shulutko A.M., Prasolov N.V., Petrovskaya A.A., Khmyrova S.E. Coagulation aspects of treatment of complications of prolonged therapy with warfarin. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2016; 22 (3): 33-40 (in Russian).

16. Berns S.A., Shmidt E.A., Nagimiyak O.A. Management of patients with pulmonary embolism in a cardiology hospital from the perspective of current guidelines of the European Society of Cardiology. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;(4):90-96. doi 10.17802/2306-1278-2015-4-90-96 (in Russian).

17. Fanaskova E.V., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Tyutrin I.I., Penskaya T.Yu., Uchasova E.G., Dyleva Yu.A., Barbarash O.L. The possibility of using low-frequency pezoelastography method for blood hemostatic potential assessment in coronary artery bypass surgery with prolonged aspirin therapy. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2017; 16 (3): 145–155. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-145-155 (in Russian).

Для цитирования: Бернс С.А., Шмидт Е.А., Пенская Т.Ю., Груздева О.В., Жидкова И.И., Неешпапа А.Г., Барбараш О.Л. Метод пространственной тромбодинамики как инструмент контроля эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4): 12-20. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-12-20

To cite: Berns S.A., Shmidt E.A., Penskaya T.Yu., Gruzdeva O.V., Zhidkova I.I., Neeshpapa A.G., Barbarash O.L. Thrombodynamics as a tool for monitoring the effectiveness of anticoagulant therapy in patients with pulmonary embolism. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(4): 12-20. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-12-20



УДК 616.12-008.331.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-21-31

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКА КЛОТО В КРОВИ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ЕГО АССОЦИИИ С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА

О.В. Тимощенко, Е.М. Стахнева, Ю.И. Рагино, Ю.П. Никитин

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089

Основные положения

- Оценено содержание белка Клото у мужчин с артериальной гипертонией и без таковой и определены особенности его концентрации в зависимости от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

ORIGINAL STUDIES

Цель	Изучить уровень сывороточного белка Клото у мужчин с артериальной гипертонией и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.
Материалы и методы	В исследование включены 134 мужчины в возрасте 50–65 лет и старше 80 лет с диагнозом «гипертоническая болезнь». Группу сравнения составили 44 мужчины соответствующего возраста без повышенного артериального давления. Уровень сывороточного белка Клото измерен с помощью иммуноферментного метода.
Результаты	У мужчин с артериальной гипертонией и в группе сравнения количество белка Клото оказалось одинаковым (464 [287; 849] и 458 [128; 1 121] пг/мл соответственно; $p > 0,05$). Значимые различия уровня белка Клото между исследуемыми группами выявлены только в отношении трех факторов риска: сниженная физическая активность, ожирение и наличие сахарного диабета. В группе мужчин с артериальной гипертонией определена положительная корреляционная связь белка Клото с наличием регулярной физической активности и отрицательные корреляционные связи белка Клото с сахарным диабетом и ожирением. При многофакторном анализе сохранилась положительная ассоциация между белком Клото и наличием регулярной физической активности у мужчин с гипертонией вне зависимости от возраста, сахарного диабета, липидных нарушений и ожирения.
Заключение	Уровень белка Клото у мужчин с артериальной гипертонией и без гипертонии не различается. Сывороточный белок Клото значительно ниже у мужчин с ожирением и без регулярной физической активности. Уровень белка Клото ниже у лиц при сочетании гипертонии с сахарным диабетом. У мужчин с артериальной гипертонией белок Клото положительно ассоциирован с наличием регулярной физической нагрузки вне зависимости от возраста и кардиометаболических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
Ключевые слова	Белок Клото • Артериальная гипертония • Сердечно-сосудистые заболевания • Кардиометаболические факторы риска

Поступила в редакцию: 16.10.2020; поступила после доработки: 07.11.2020; принята к печати: 20.11.2020

SERUM LEVELS OF KLOTRO PROTEIN IN MEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS ASSOCIATION WITH CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS

O.V. Timoshchenko, E.M. Stakhneva, Yu.I. Ragino, Yu.P. Nikitin

Institute of Therapy and Preventive Medicine Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS, 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089

Для корреспонденции: Ольга Владимировна Тимощенко, lentis@yandex.ru; адрес: ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Россия, 630089

Corresponding author: Olga V. Timoshchenko, lentis@yandex.ru; address: 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089

Highlights

- The article reports new evidence on the role of serum Klotho protein in men with and without arterial hypertension. The association of its level with cardiovascular risk factors has been determined.

Aim	To study serum levels of Klotho protein in men with arterial hypertension and to explore its association with some cardiometabolic risk factors.
Methods	134 men with hypertension aged 50–65 years old and over 80 years old were enrolled in a study. 44 men of the corresponding age without high blood pressure were enrolled in the control group. Serum levels of Klotho protein were measured using ELISA.
Results	Both, the study and the control group, have similar serum levels of Klotho protein (464 [287; 849] and 458 [128; 1121] pg/dL, respectively; $p > 0.05$). Significant differences in the serum levels of Klotho protein in the study groups are related to three risk factors: physical inactivity, obesity, and the presence of diabetes mellitus. A positive correlation between Klotho protein levels and regular physical activity has been found in men with arterial hypertension. Besides, negative correlations between Klotho proteins and diabetes mellitus and obesity have been stated. Multivariate analysis reports a positive association between Klotho protein and regular physical activity in men with hypertension regardless of their age, diabetes, lipid disorders, and obesity.
Conclusion	Men with arterial hypertension and without it have similar Klotho protein levels. Serum Klotho protein levels are lower in obese men who are physically inactive. Klotho protein levels are lower in men with hypertension and concomitant diabetes mellitus. Klotho protein is positively associated with regular physical activity regardless of age and some cardiometabolic risk factors in men with arterial hypertension.
Keywords	Klotho protein • Arterial hypertension • Cardiovascular diseases • Cardiometabolic risk factors

Received: 16.10.2020; received in revised form: 07.11.2020; accepted: 20.11.2020

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ИМТ – индекс массы тела	ТГ – триглицериды
ОБ – окружность бедер	ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ОТ – окружность талии	ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
СКФ – скорость клубочковой фильтрации	

Введение

В настоящее время распространенность артериальной гипертензии (АГ) носит эпидемический характер. В России заболевание встречается у 30–45% взрослого населения; среди мужчин несколько чаще, чем среди женщин [1, 2]. Частота гипертензии увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 65 лет. Поскольку ежегодно отмечается увеличение продолжительности жизни населения, прогнозируется рост заболеваемости АГ. По разным оценкам, к 2025 г. число таких пациентов вырастет на 15–20% и достигнет почти 1,5 млрд [3]. Таким образом, АГ можно расценивать как масштабную неинфекционную пандемию.

Необходимость борьбы с гипертензией обусловлена тем, что данная патология является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца, ин-

фаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность. Уровень артериального давления, по данным литературы, напрямую ассоциирован с риском ССЗ [4].

Значительный научный интерес связан с изучением ассоциации белка Клото с сердечно-сосудистой патологией. Связь недостаточности белка Клото с ССЗ впервые продемонстрирована в исследовании М. Куго-о на модели старения мышей с дефицитом белка Клото, которая включала утолщение интимы артерий меньшего калибра [5]. Белок Клото – это мембранный белок 1-го типа, экспрессирующийся преимущественно в почках. Секретируемый белок Клото достигает различных участков почек, таких как клубочки и мозговое вещество, а затем попадает в системный кровоток [6]. Белок Клото взаимодействует со многими мембранными белками и каналами [7, 8].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система – патогенный путь, который, как известно, играет ключевую роль в развитии и прогрессировании гипертонии. На экспериментальной модели у мышей после частичной нефрэктомии кроме альбуминурии и повышения уровня креатинина в сыворотке наблюдались снижение экспрессии белка Клото в почках, активация компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышение артериального давления [9]. И, наоборот, при введении экзогенного белка Клото происходит ингибирование множества белков, влияющих на артериальное давление, включая ангиотензиноген, ренин, ангиотензинпревращающий фермент и рецептор ангиотензина II 1-го типа, посредством блокировки передачи сигналов по внутриклеточному пути Wnt [10].

На экспериментальных моделях определено влияние белка Клото на синтез оксида азота, что может вносить существенный вклад в протекцию эндотелия. В соответствии с этим дефицит белка Клото у крыс обуславливает нарушение ангиогенеза, уменьшает способность артериальной вазодилатации, в результате чего снижается экскреция метаболитов оксида азота [11].

Хотя представленные результаты указывают на роль белка Клото при АГ, необходимы дальнейшие исследования для оценки надежности и практической пользы этого белка. Таким образом, целью данной работы явилось изучение содержания сывороточного белка Клото у мужчин с АГ и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска.

Материал и методы

В исследовании были последовательно скринированы 134 мужчины в возрасте 50–65 (I возрастная подгруппа) и старше 80 (II возрастная подгруппа) лет, поступившие в терапевтическое отделение НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и ГБУЗ НСО «Госпиталь ветеранов войн № 3» с 2016 по 2018 г. с диагнозом «гипертоническая болезнь». Отбор пациентов осуществлялся на основании ранее установленного в медицинском учреждении диагноза и приема гипотензивной терапии. Пациентам назначалась комбинированная терапия согласно современным рекомендациям и стандартам. Группу сравнения составили 44 мужчины соответствующего возраста без повышенного артериального давления.

Критериями исключения были женский пол; возраст менее 50 и 66–79 лет; клинически значимая тяжелая сопутствующая патология в острой или стадии обострения (хронические инфекционно-воспалительные заболевания, дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса); известные активные онкологические заболевания; патология пара- и щитовидной желез; снижение скорости клубочковой

фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин; прием витамина D, глюкокортикостероидов, препаратов кальция. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиалом ИЦиГ СО РАН. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Обследование пациентов выполнялось по единому протоколу, согласно которому собраны анамнестические и демографические данные, информация о семейном анамнезе развития ССЗ в молодом возрасте (менее 55 лет для мужчин и менее 65 лет для женщин), медикаментозном лечении, употреблении алкоголя и курении; проведены физикальный осмотр, клинико-инструментальное обследование, забор крови для клинико-биохимических анализов. Регулярная физическая нагрузка в анкете подразумевала умеренные нагрузки не менее 150 мин/нед. (30 мин/день, 5 дней/нед.) или интенсивные нагрузки не менее 75 мин в нед. (15 мин/день, 5 дней/нед.). Измерены антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рассчитаны отношение ОТ к ОБ и индекс массы тела (ИМТ). Абдоминальное ожирение диагностировали при $ОТ > 94$ см и/или $ОТ/ОБ > 0,94$, ожирение – при $ИМТ \geq 30$ кг/м². Артериальное давление измеряли трижды с помощью автоматического тонометра с регистрацией среднего значения трех измерений. Пробы крови брали из локтевой вены утром натощак. Проведена оценка липидного спектра: общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности, липопротеина (а), глюкозы и креатинина; рассчитаны коэффициент атерогенности и СКФ. Под дислипидемией подразумевалось наличие какого-либо из факторов: увеличение общего холестерина $> 4,9$ ммоль/л, ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л, ТГ $> 1,7$ ммоль/л, снижение ХС ЛВП < 1 ммоль/л, прием гиполипидемической терапии. Концентрация белка Клото в сыворотке крови измерена с помощью иммуноферментного метода «антиген-антитело» с использованием моноклональных антител к циркулирующей форме человеческого белка Клото. Применен набор фирмы Cloud-Clone Corp. (США–Китай) с диапазоном измерений 15,6–1 000 пг/мл и чувствительностью 6 пг/мл. Построена кривая из 8 стандартов – 0; 15,6; 31,2; 62,5; 125; 250; 500 и 1 000 пг/мл – согласно инструкции изготовителя.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США).

Для оценки характера распределения признаков использовали тест Колмогорова – Смирнова. Количественные переменные в случае нормального распределения представлены в виде среднего значения с учетом среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), при отличном от нормального распределения – в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [25; 75]$). Качественные значения представлены в виде абсолютной величины с частотой в процентах. Для сравнения параметров использовали критерий Стьюдента при нормальном распределении и критерий Манна – Уитни при ненормальном распределении признаков. Анализ взаимосвязи количественных признаков проводили с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Оценка ассоциаций признаков выполнена с помощью множественного линейного регрессионного анализа. Статистически значимым принималось значение $p < 0,05$.

Результаты

Первым этапом проанализированы основные клинико-анамнестические характеристики пациентов изучаемых групп (табл. 1). Продемонстрировано, что пациенты исследуемой и группы сравнения не отличались по основным клинико-анамнестическим параметрам. Средний возраст мужчин с артериальной гипертензией составил $66,8 \pm 12,9$ года, лиц без АГ – $63,3 \pm 12,8$ года ($p > 0,05$).

У мужчин с АГ отмечены более высокие систолическое артериальное давление ($131,0 \pm 14,9$ и $124,5 \pm 15,9$ мм рт. ст.; $p = 0,021$) и окружность талии ($94,6 \pm 11,9$ и $90,8 \pm 11,2$ см; $p = 0,045$) по сравнению с мужчинами без артериальной гипертензии. У лиц с АГ чаще встречалась дислипидемия (72 и 55% соответственно; $p = 0,005$); у более половины пациентов отмечена ишемическая болезнь сердца, в частности стабильная стенокардия напряжения, в сравнении с группой без АГ (44 и 32% соответственно; $p = 0,015$).

На следующем этапе изучаемые группы разделены на подгруппы в зависимости от возраста. В группу мужчин с АГ в I возрастную подгруппу включены 84 человека, средний возраст $57,3 \pm 4,6$ года; во II возрастную подгруппу – 50 человек, средний возраст $82,6 \pm 3,0$ года. В группе сравнения в I возрастную подгруппу вошел 31 человек, средний возраст $55,5 \pm 4,5$ года; во II возрастную подгруппу включены 13 человек, средний возраст $82,0 \pm 2,0$ года.

При анализе содержания белка Клото в крови у мужчин с АГ и в группе сравнения количество белка оказалось одинаковым (464 [287; 849] и 458 [128; 1 121] пг/мл соответственно; $p = 0,919$). Мы не получили

значимых различий по уровню белка Клото в возрастных подгруппах как внутри изучаемых групп, так и между лиц с АГ и без АГ (рис. 1).

Далее в каждой группе, основной (с АГ) и группе сравнения (без АГ), мы изучили медиану белка Клото в зависимости от факторов риска ССЗ (табл. 2).

Значимые различия уровня белка Клото между мужчинами с АГ и без АГ выявлены только в отношении трех факторов риска: сниженная физическая активность, ожирение и наличие сахарного диабета. Значимой разницы содержания белка Клото в зависимости от остальных изучаемых факторов риска (курение, употребление алкоголя, абдоминальное ожирение, липидные нарушения, гипергликемия и сниженная СКФ) среди исследуемых групп не обнаружено.

У мужчин, которые указали на отсутствие регулярных физических нагрузок, уровень сывороточного белка Клото оказался значимо ниже, чем у мужчин с регулярными физическими нагрузками. Так, в группе мужчин с АГ исследуемый протеин был ниже в 2,2 раза (403 [514; 1 256] и 887 [170; 599] пг/мл соответственно; $p = 0,0001$), а у лиц без АГ – ниже в 2,7 раза (394 [432; 1 889] и 1 057 [122; 523] пг/мл соответственно; $p = 0,011$) (рис. 2).

У обследованных лиц с ожирением получена более низкая концентрация белка Клото. В группе с АГ уровень белка был в 1,3 раза ниже (401

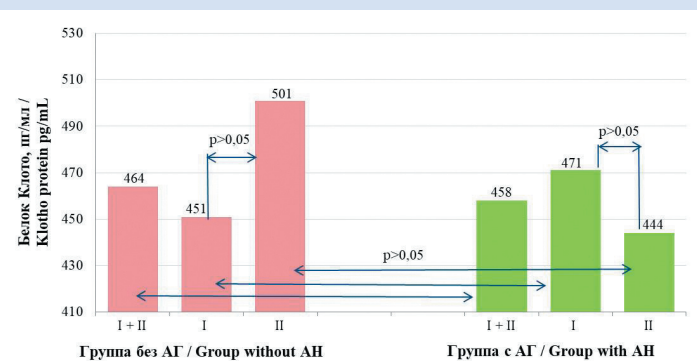


Рисунок 1. Уровень белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и в группе сравнения в зависимости от возраста

Figure 1. Serum levels of Klotho protein in men with arterial hypertension (AH) and without it, depending on the age

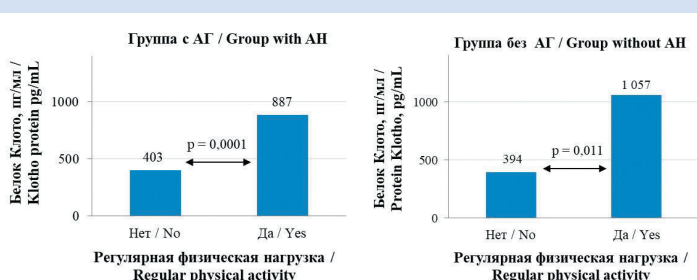


Рисунок 2. Содержание белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и без гипертензии в зависимости от регулярной физической нагрузки

Figure 2. Serum levels of Klotho protein in men with and without arterial hypertension (AH), depending on the presence of regular physical activity

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных пациентов с артериальной гипертензией и без таковой
Table 1. Clinical and demographic data of the study population

Параметр / Parameter	Группа с АГ / Group with AH (n = 134)	Группа без АГ / Group without AH (n = 44)	p
Возраст, лет / Age, years (M±SD; Me [25; 75])	66,8±12,9; 62,0 [55,8; 80,3]	63,3±12,8; 57,5 [53,0; 80,0]	0,064
Курение / Smokers, n (%)	30 (22)	8 (18)	0,491
Употребление алкоголя / Alcohol intake, n (%)	49 (37)	18 (41)	0,606
Семейный анамнез ранних ССЗ / Family history of early CVD, n (%)	35 (26)	6 (14)	0,094
Регулярная физическая нагрузка / Regular physical activity, n (%)	37 (28)	16 (36)	0,271
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg (M±SD; Me [25; 75])	131,0±14,9; 130,0 [120,0; 140,0]	124,5±15,9; 124,5 [111,3; 139,0]	0,021
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg (M±SD; Me [25; 75])	81,3±11,0; 80,0 [70,0; 90,0]	78,3±10,4; 70,0 [80,0; 83,8]	0,178
ЧСС, уд/мин / HR, bpm (M±SD; Me [25; 75])	68,0±7,1; 68,0 [64,0; 71,0]	69,6±11,4; 67,5 [64,0; 71,5]	0,892
Окружность талии, см / Waist circumference, cm (M±SD; Me [25; 75])	94,6±11,9; 94,0 [86,0; 102,3]	90,8±11,2; 89,5 [82,0; 96,0]	0,045
Окружность бедер, см / Hip circumference, cm (M±SD; Me [25; 75])	95,1±9,5; 94,0 [88,8; 104,0]	94,6±9,5; 92,5 [89,0; 100,0]	0,720
Отношение окружности талии к окружности бедер / Waist-Hip Ratio (M±SD; Me [25; 75])	1,02±0,13; 1,01 [0,95; 1,06]	0,99±0,15; 0,96 [0,90; 1,03]	0,077
Окружность талии >94 см / Waist circumference >94 cm, n (%)	63 (47)	14 (32)	0,751
Отношение окружности талии к окружности бедер >0,94 / Waist-Hip Ratio >0,94, n (%)	105 (78)	29 (66)	0,506
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m² (M±SD; Me [25; 75])	27,1±4,3; 26,4 [24,2; 29,8]	25,6±4,2; 25,2 [22,5; 29,0]	0,054
Избыточная масса тела / Overweight, n (%)	59 (44)	18 (41)	0,750
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²) / Obesity (BMI ≥30 kg/m²), n (%): I степень / grade I II степень / grade II III степень / grade III	28 (21) 4 (3) 1 (1)	5 (11) 1 (2) –	0,509 1,000 –
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)	96 (72)	24 (55)	0,005
Артериальная гипертензия, мм рт. ст. / Arterial hypertension, mm Hg, n (%): I степень (140–159/90–99) / grade I II степень (160–179/100–109) / grade II III степень (≥180 / ≥110) / grade III	14 (10) 23 (17) 95 (71)	–	–
Гипертоническая болезнь / Hypertonic disease, n (%): I стадия / grade I II стадия / grade II III стадия / grade III	11 (8) 53 (40) 70 (52)	0 0 0	–
Прием иАПФ / Angiotensin-converting enzyme inhibitors, n (%)	115 (86)	0	–
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	32 (24)	5 (11)	0,077
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 см² / Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 cm², n (%): ≥90 60–89 <60 45–59 30–44	31 (23) 69 (51) 22 (16) 18 (13) 4 (3)	8 (18) 22 (50) 8 (18) 8 (18) 0	0,550 0,205 0,070 0,216 –
Ишемическая болезнь сердца / Coronary artery disease, n (%)	80 (60)	18 (41)	0,030
Инфаркт миокарда в анамнезе / History of myocardial infarction, n (%)	59 (44)	14 (32)	0,154
Стенокардия напряжения / Angina pectoris, n (%)	74 (55)	15 (34)	0,015
Реваскуляризация коронарных артерий / Revascularization of the coronary arteries, n (%)	62 (46)	16 (36)	0,252

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЧСС – частота сердечных сокращений.
Note: AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; CVD – cardiovascular disease; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; SBP – systolic blood pressure.

[151; 576] и 515 [320; 968] пг/мл соответственно; $p = 0,033$), у мужчин с нормальным артериальным давлением – в 4,3 раза ниже (115 [82; 519] и 493 [306; 1 206] пг/мл соответственно; $p = 0,033$) (рис. 3).

У мужчин при сочетании гипертензии с сахар-

ным диабетом уровень протеина Клото был ниже в 1,4 раза, чем у обследованных с гипертензией и без диабета (377 [114; 528] и 522 [318; 972] пг/мл соответственно; $p = 0,002$). В группе без АГ значимых различий содержания белка Клото не получено

Таблица 2. Содержание белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией и без гипертензии в зависимости от кардиометаболических факторов риска

Table 2. Serum levels of Klotho protein in men with and without arterial hypertension, depending on the presence of cardiometabolic risk factors

Показатель / Parameter		Группа с АГ / Group with AH (n = 134)		Группа без АГ / Group without AH (n = 44)	
		Me [25; 75]	p_1	Me [25; 75]	p_2
Курение / Smoking	Да / Yes	444 [151; 807]	0,575	485 [111; 1357]	0,980
	Нет / No	484 [322; 887]		449 [175; 1120]	
Употребление алкоголя / Alcohol intake	Да / Yes	451 [196; 757]	0,297	471 [134; 1153]	0,962
	Нет / No	471 [318; 887]		425 [119; 1125]	
Регулярная физическая нагрузка / Regular physical activity	Нет / No	403 [170; 599]	0,0001	394 [122; 523]	0,011
	Да / Yes	887 [514; 1256]		1057 [432; 1889]	
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	≥30	401 [151; 576]	0,033	115 [82; 519]	0,033
	<30	515 [320; 968]		493 [306; 1206]	
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	>94	471 [315; 812]	0,399	597 [106; 1413]	0,687
	≤94	448 [172; 865]		436 [306; 1016]	
Отношение окружности талии к окружности бедер / Waist-Hip Ratio	>0,94	451 [229; 716]	0,099	482 [113; 1120]	0,760
	≤0,94	673 [324; 1207]		471 [389; 1197]	
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	Да / Yes	377 [114; 528]	0,002	138 [117; 398]	0,114
	Нет / No	522 [318; 972]		515 [286; 1197]	
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	≥5	501 [307; 730]	0,966	493 [197; 1179]	0,841
	<5	451 [243; 973]		428 [122; 1102]	
ХС ЛНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	>3	446 [282; 892]	0,515	428 [116; 1045]	0,571
	≤3	537 [319; 887]		495 [315; 1206]	
ХС ЛВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L	<1	446 [151; 1036]	0,791	372 [109; 1454]	0,380
	≥1	492 [312; 791]		495 [349; 1144]	
ХС не-ЛВП, ммоль/л / non HDL-C, mmol/L	>3,8	449 [184; 955]	0,784	633 [119; 1617]	0,560
	≤3,8	508 [303; 737]		444 [225; 832]	
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	≥1,7	484 [313; 1042]	0,273	423 [122; 2153]	0,723
	<1,7	449 [244; 699]		471 [286; 1102]	
ХС ЛОНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	≥0,77	484 [313; 1042]	0,287	423 [122; 2153]	0,740
	<0,77	451 [246; 689]		471 [292; 1073]	
Липопротеин (а), мг/мл / Lipoproteins (a), mg/dL	≥30	543 [428; 1068]	0,342	1234 [471; 1700]	0,432
	<30	807 [451; 1265]		573 [391; 1763]	
Коэффициент атерогенности / Atherogenic coefficient	>3,5	444 [291; 991]	0,689	633 [182; 1889]	0,263
	≤3,5	515 [262; 740]		444 [138; 744]	
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol /L	≥6,1	441 [170; 705]	0,083	537 [313; 1234]	0,285
	<6,1	530 [319; 967]		414 [122; 980]	
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 см ² / Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 cm ²	≥60	514 [316; 943]	0,155	633 [396; 1323]	0,104
	<60	436 [118; 758]		356 [102; 504]	

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС не-ЛВП – холестерин липопротеинов невысокой плотности; ХС ЛОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

p_1 – достоверность различий медианы белка Клото между повышенными и нормальными значениями соответствующего фактора риска у мужчин с АГ; p_2 – достоверность различий медианы белка Клото между повышенными и нормальными значениями соответствующего фактора риска у мужчин без АГ.

Note: AH – arterial hypertension; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; non-HDL-C – non-high-density lipoprotein cholesterol; VLDL-C – very-low-density lipoprotein cholesterol.

p_1 – the significance of differences in the median Klotho protein between the increased and normal values of the corresponding risk factor in men with arterial hypertension; p_2 – the significance of differences in the median Klotho protein between the increased and normal values of the corresponding risk factor in men without arterial hypertension.

в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета (138 [117; 398] и 515 [286; 1 197] пг/мл соответственно; $p = 0,002$) (рис. 4).

Также мы провели анализ уровня белка Клото в зависимости от приема лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы, диуретики, статины, антиагреганты, антагонисты кальция). Не выявлено влияния ни одного медикамента, включая ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, на изучаемый показатель. По результатам проведенного далее корреляционного анализа в группе мужчин с АГ обнаружены значимая положительная корреляционная связь между белком Клото и наличием регулярной физической активности ($0,428$; $p = 0,0001$) и отрицательные корреляционные связи между белком Клото и сахарным диабетом ($-0,269$; $p = 0,002$), а также ИМТ ≥ 30 кг/м² ($-0,185$; $p = 0,032$).

По результатам многофакторного линейного регрессионного анализа (со стандартизацией по возрасту) среди всех обследованных мужчин (и с АГ и без АГ) выявлена прямая ассоциация белка Клото с наличием регулярной физической нагрузки ($0,349$; $p = 0,0001$); обратная ассоциация отмечена между белком Клото и наличием сахарного диабета ($-0,178$; $p = 0,015$), ТГ $\geq 1,7$ ммоль ($-0,167$; $p = 0,027$) и ИМТ ≥ 30 кг/м² ($-0,196$, $p = 0,008$) независимо от возраста, общего холестерина ≥ 5 ммоль/л и ХС ЛВП < 1 , ммоль/л.

При изучении ассоциации белка Клото только среди мужчин с АГ с исследуемыми кардиометаболическими факторами выявлена положительная ассоциация белка Клото с наличием регулярной физической нагрузки

($0,344$; $p = 0,001$); обнаружены тенденции к отрицательной ассоциации белка Клото с сахарным диабетом и ИМТ ≥ 30 кг/м², что не противоречит данным, полученным среди всех обследованных мужчин (табл. 3).

Обсуждение

Авторы нескольких исследований описывают более низкий уровень белка Клото у пациентов с АГ. Так, М.У. Park с соавт. среди 24 пациентов, средний возраст которых 69 лет, обнаружили, что уровень белка Клото в сыворотке крови значительно

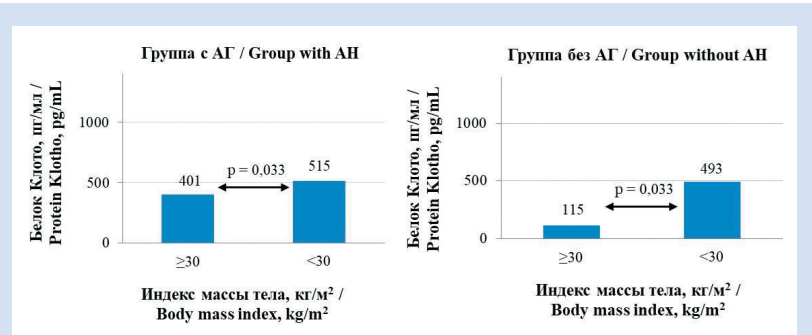


Рисунок 3. Содержание белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и без гипертензии в зависимости от ожирения
Figure 3. Serum levels of Klotho protein in men with and without arterial hypertension (AH), depending on the presence of obesity

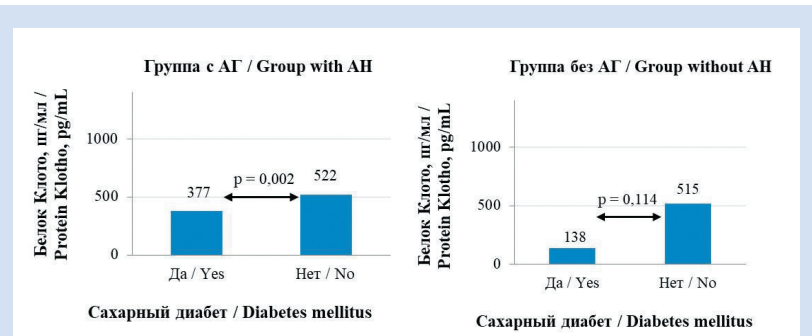


Рисунок 4. Содержание белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и без гипертензии в зависимости от сахарного диабета
Figure 4. Serum levels of Klotho protein in men with and without arterial hypertension (AH), depending on the presence of diabetes mellitus

Таблица 3. Зависимость белка Клото от кардиометаболических факторов риска среди всех обследованных мужчин и мужчин с артериальной гипертензией
Table 3. Dependence of Klotho protein on some cardiometabolic risk factors among all surveyed men and men with hypertension

Показатель / Parameter	Все обследованные / All subjects (n = 178)		Группа с АГ / Group with АН (n = 134)	
	Коэффициент Бета / Beta coefficient	P	Коэффициент Бета / Beta coefficient	P
Возраст, лет / Age, years	-0,022	0,770	-0,027	0,774
Регулярная физическая нагрузка / Regular physical activity	0,349	0,0001	0,344	0,001
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	-0,178	0,015	-0,162	0,067
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	-0,039	0,582	—	—
Общий холестерин ≥ 5 ммоль/л / Total cholesterol ≥ 5 mmol/L	0,031	0,659	0,078	0,346
Холестерин липопротеинов высокой плотности < 1 ммоль/л / High-density lipoprotein cholesterol < 1 mmol/L	0,028	0,723	0,096	0,277
Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л / Triglycerides $\geq 1,7$ mmol/L	-0,167	0,027	-0,100	0,248
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² / Body mass index ≥ 30 kg/m ²	-0,196	0,008	-0,158	0,063

ниже у пациентов с гипертонией (эссенциальной и реноваскулярной) по сравнению с контрольной группой даже после корректировки на СКФ [12]. М. Kitagawa и соавт. выявили связь низкого белка Клото с развитием артериальной жесткости среди пациентов с умеренным снижением СКФ, что может обуславливать повышение артериального давления. Эта связь не зависела от возраста, пола, использования гипотензивных препаратов и статинов, курения табака, приема этанола, наличия диабета и СКФ [13]. Мы не получили значимых различий уровня белка Клото у пациентов в зависимости от наличия артериальной гипертонии. Однако, несмотря на накопленные экспериментальные данные, показывающие связь между уровнем белка Клото и АГ, она обнаружена только в небольших исследованиях. Расхождения наших данных с результатами других исследователей можно объяснить разным состоянием здоровья и возрастом участников. Необходимо более масштабные исследования, чтобы полностью выяснить роль белка Клото при сердечно-сосудистой патологии, в том числе при артериальной гипертонии.

Выявленная нами прямая ассоциация белка Клото в крови с регулярной физической активностью среди мужчин в обеих группах подтверждается данными других ученых. F.J Amaro-Gahete и соавт. продемонстрировали, что уровни физической активности и физической подготовки положительно связаны с содержанием белка Клото в плазме у мужчин и женщин среднего возраста [14]. Исследователи определили, что белок Клото значительно увеличивается сразу после физических упражнений (483 [423; 766] по сравнению с 602 [514; 831] пг/мл; $p < 0,01$) и возвращается к исходному уровню через 30 мин: 497 [445; 746] пг/мл [15]. У здоровых людей среднего возраста, но ведущих малоподвижный образ жизни более высокие концентрации белка Клото в плазме связаны с более низкими показателями кардиометаболического риска, который рассчитывался индивидуально исходя из окружности талии, артериального давления, уровней глюкозы, ХС ЛВП и ТГ [16]. Таким образом, авторы показали, что уровень белка Клото связан с другими факторами риска ССЗ. В нашем исследовании мы получили подобные данные в многофакторной модели среди всех обследованных лиц, определив, что уровень белка Клото напрямую ассоциирован с наличием регулярной физической нагрузки и обратно ассоциирован с сахарным диабетом, повышенным уровнем ТГ и ожирением.

По данным литературы, белок Клото может принимать участие в энергетическом обмене. У мышей, которым вводили белок Клото, наблюдались снижение жировой ткани, увеличение мышечной массы и повышение расхода энергии, несмотря на отсутствие изменений в потреблении пищи [17].

Мы выявили, что белок Клото ниже у мужчин с ожирением в обеих исследуемых группах. Этот результат подтверждаются данными других исследователей: согласно М. Amitani и коллегам, уровень плазматического белка Клото заметно ниже в группе с ожирением, чем у пациентов с нормальной массой тела; у лиц с анорексией при восстановлении массы тела белок Клото увеличивается. Авторы предполагают, что Клото может отражать нормальное питание [18].

Как и многие исследователи, мы выявили более низкий уровень белка Клото у мужчин с сахарным диабетом. Так, L. Zhang и соавт., обследовав более 800 пациентов обоего пола, выявили, что у лиц с нормальным уровнем глюкозы в крови количество белка Клото приблизительно в 2 раза выше ($716,0 \pm 16,5$ пг/мл; $p < 0,001$), чем у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа ($398,2 \pm 36,7$ пг/мл; $p < 0,001$) [19]. Мы не получили значимых различий по уровню белка Клото в зависимости от наличия диабета в группе без АГ, что, возможно, связано с очень низким количеством людей с диабетом в этой группе (5 человек).

Заключение

Уровень белка Клото у мужчин с артериальной гипертонией и без гипертонии оказался одинаковым и не зависел от возраста. Однако настоящее исследование носит пилотный характер, поэтому требуется расширение выборки для получения репрезентативных результатов концентраций белка Клото у мужчин с АГ и без таковой и более убедительной стандартизации по возрасту. В обеих изучаемых группах белок Клото в крови значительно ниже у мужчин с ожирением и низкой физической активностью. Мы также обнаружили более низкий уровень белка Клото у лиц при сочетании артериальной гипертонии с сахарным диабетом. Белок Клото у мужчин с АГ имеет положительную корреляцию с наличием регулярной физической нагрузки и обратные корреляции с сахарным диабетом и ожирением. При многофакторном анализе белок Клото у мужчин с АГ положительно ассоциирован с наличием регулярной физической нагрузки вне зависимости от возраста и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов

О.В. Тимошенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.М. Стахнева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.И. Рагино заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.П. Никитин входит в редакционный совет журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Тимошенко Ольга Владимировна, младший научный сотрудник, аспирант Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6584-2060

Стахнева Елена Михайловна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0484-6540

Рагино Юлия Игоревна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4936-8362

Никитин Юрий Петрович, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, руководитель академической группы Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3932-2299

Author Information Form

Timoshchenko Olga V., a postgraduate student at the Institute of Therapy and Preventive Medicine Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6584-2060

Stakhneva Elena M., Ph.D., a senior researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases, Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0484-6540

Ragino Yulia I., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, a chief researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Research of Therapeutic Diseases, Director of the Institute of Therapy and Preventive Medicine Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation. **ORCID** 0000-0002-4936-8362

Nikitin Yuri P., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Academic Group of the Institute of Therapy and Preventive Medicine Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3932-2299

Вклад авторов в статью

TOB – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, внесение коррективов в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

SEM – получение, анализ и интерпретация данных исследования, внесение коррективов в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РЮИ – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, внесение коррективов в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НЮП – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, внесение коррективов в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

TOV – a significant contribution to the concept and design of the study, obtaining, analyzing, and interpreting research data, writing an article, making adjustments to the article, approving the final version for publication, full responsibility for the content

SEM – obtaining, analyzing, and interpreting research data, making adjustments to the article, approving the final version for publication, full responsibility for the content

RUI – significant contribution to the concept and design of the study, analysis, and interpretation of research data, making adjustments to the article, approving the final version for publication, full responsibility for the content

NUP – a significant contribution to the concept and design of the study, analysis, and interpretation of study data, making adjustments to the article, approving the final version for publication, full responsibility for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баранова Е.И., Конради А.О., Бойцов С.А., Шляхто Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии в

Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019;59(6):5-11. doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595

2. Макаров С.А., Максимов С.А., Шаповалова Э.Б., Стряпчев Д.В., Артамонова Г.В. Смертность от болезней системы кровообращения в Кемеровской области и российской федерации в 2000–2016 годах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(2):6-11. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11>.
3. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365: 217–223. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
4. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
5. Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohshima Y., Kurabayashi M., Kaname T., Kume E., Iwasaki H., Iida A., Shiraki-Iida T., Nishikawa S., Nagai R., Nabeshima Y.I. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997; 390: 45–51. doi:10.1038/36285.
6. Takenaka T., Watanabe Y., Inoue T., Miyazaki T., Suzuki H. Fibroblast growth factor 23 enhances renal klotho abundance. *Pflugers Arch*. 2013;465:935–943. doi: 10.1007/s00424-013-1226-z.
7. Takenaka T., Inoue T., Miyazaki T., Hayashi M., Suzuki H. Xeno-klotho inhibits parathyroid hormone signaling. *J Bone Miner Res*. 2016;31:455–462. doi: 10.1002/jbmr.2691.
8. Doi S., Zou Y., Togao O., Pastor J.V., John G.B., Wang L., Shiizaki K., Gotschall R., Schiavi S., Yorioka N., Takahashi M., Boothman D.A., Kuro-o M. Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *J Biol Chem*. 2011; 286:8655–8665. doi: 10.1074/jbc.M110.174037.
9. Takenaka T., Kobori H., Miyazaki T., Suzuki H., Nishiyama A., Ishii N., Yamashita M., Hayashi M. Klotho protein supplementation reduces blood pressure and renal hypertrophy in db/db mice, a model of type 2 diabetes. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019; 225(2):e13190. doi: 10.1111/apha.13190.
10. Takenaka T., Inoue T., Miyazaki T., Kobori H., Nishiyama A., Ishii N., Hayashi M., Suzuki H. Klotho suppresses the renin-angiotensin system in adriamycin nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:791–800. doi: 10.1093/ndt/gfw340.
11. Chung C.P., Chang Y.C., Ding Y., Lim K., Liu Q., Zhu L., Zhang W., Lu T.S., Molostvov G., Zehnder D., Hsiao

- L.L. α -Klotho expression determines nitric oxide synthesis in response to FGF-23 in human aortic endothelial cells. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176817. doi: 10.1371/journal.pone.0176817.
12. Park M.Y., Herrmann S.M., Saad A., Eirin A., Tang H, Lerman A., Textor S.C., Lerman L.O.. Biomarkers of kidney injury and klotho in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):443–51
13. Kitagawa M., Sugiyama H., Morinaga H., Inoue T., Takiue K., Ogawa A., Yamanari T., Kikumoto Y., Uchida H.A., Kitamura S., Maeshima Y., Nakamura K., Ito H., Makino H. A decreased level of serum soluble Klotho is an independent biomarker associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013; 8(2): e56695. doi: 10.1371/journal.pone.0056695.
14. Amaro-Gahete F.J., de-la-O A., Jurado-Fasoli L., Gutiérrez Á., Ruiz J.R., Castillo M.J. Association of physical activity and fitness with S-Klotho plasma levels in middle-aged sedentary adults: The FIT-AGEING study. *Maturitas*. 2019;123:25-31. doi: 10.1016/j.maturitas.
15. Tan S.J., Chu M.M., Toussaint N.D., Cai M.M., Hewitson T.D., Holt S.G. High-intensity physical exercise increases serum α -klotho levels in healthy volunteers. *J Circ Biomark*. 2018; 7: 1849454418794582. doi: 10.1177/1849454418794582
16. Amaro-Gahete F.J., Jurado-Fasoli L., Sanchez-Delgado G., García-Lario J.V., Castillo M.J., Ruiz JR. Relationship between plasma S-Klotho and cardiometabolic risk in sedentary adults. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(3):2698-2710. doi:10.18632/aging.102771.
17. Somm E., Henry H., Bruce S.J., Aeby S., Rosikiewicz M., Sykietis G.P., Asrih M., Jornayvaz F.R., Denechaud P.D., Albrecht U., Mohammadi M., Dwyer A., Acerno J.S. Jr., Schoonjans K., Fajas L., Greub G., Pitteloud N. β -Klotho deficiency protects against obesity through a crosstalk between liver, microbiota, and brown adipose tissue. *JCI Insight*. 2017;2(8):e91809. doi:10.1172/jci.insight.91809
18. Amitani M., Asakawa A., Amitani H., Kaimoto K., Sameshima N., Koyama K.I., Haruta I., Tsai M., Nakahara T., Ushikai M., Cheng K.-C., Hamada S., Inui A. Plasma klotho levels decrease in both anorexia nervosa and obesity. *Nutrition*. 2013; 29(9):1106-1109. doi.org/10.1016/j.nut.2013.02.005.
19. Zhang L., Liu T. Clinical implication of alterations in serum Klotho levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its associated complications. *J Diabetes Complications*. 2018; 32(10): 922-930. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.06.002.

REFERENCES

1. Erina A.M., Rotar' O.P., Solncev V.N., Shal'nova S.A., Deev A.D., Baranova E.I., Konradi A.O., Bojcov S.A., Shljahto E.V. Jepidemiologija arterial'noj gipertenzii v Rossijskoj Federacii – vazhnost' vybora kriteriev diagnostiki. *Kardiologija*. 2019;59(6):5-11. doi: 10.18087/cardio.2019.6.2595 (In Russian)
2. Makarov S.A., Maksimov S.A., Shapovalova E.B., Stryapchev D.S., Artamonova G.V. Mortality from circulatory system diseases in the Kemerovo region and the Russian federation in 2000–2016. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(2):6-11. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11 (In Russian)
3. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365: 217–223. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
4. Chazova I.E., Zhernakova Ju.V. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (In Russian)
5. Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohshima Y., Kurabayashi M., Kaname T., Kume E., Iwasaki H., Iida A., Shiraki-Iida T., Nishikawa S.,

- Nagai R., Nabeshima Y.I. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997; 390: 45–51. doi:10.1038/36285.
6. Takenaka T., Watanabe Y., Inoue T., Miyazaki T., Suzuki H. Fibroblast growth factor 23 enhances renal klotho abundance. *Pflugers Arch*. 2013;465:935–943. doi: 10.1007/s00424-013-1226-z.
7. Takenaka T., Inoue T., Miyazaki T., Hayashi M., Suzuki H. Xeno-klotho inhibits parathyroid hormone signaling. *J Bone Miner Res*. 2016;31:455–462. doi: 10.1002/jbmr.2691.
8. Doi S., Zou Y., Togao O., Pastor J.V., John G.B., Wang L., Shiizaki K., Gotschall R., Schiavi S., Yorioka N., Takahashi M., Boothman D.A., Kuro-o M. Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *J Biol Chem*. 2011; 286:8655–8665. doi: 10.1074/jbc.M110.174037.
9. Takenaka T., Kobori H., Miyazaki T., Suzuki H., Nishiyama A., Ishii N., Yamashita M., Hayashi M. Klotho protein supplementation reduces blood pressure and renal hypertrophy in db/db mice, a model of type 2 diabetes. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019; 225(2):e13190. doi: 10.1111/apha.13190.
10. Takenaka T., Inoue T., Miyazaki T., Kobori H., Nishiyama A., Ishii N., Hayashi M., Suzuki H. Klotho suppresses the renin-

angiotensin system in adriamycin nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:791–800. doi: 10.1093/ndt/gfw340.

11. Chung C.P., Chang Y.C., Ding Y., Lim K., Liu Q., Zhu L., Zhang W., Lu T.S., Molostvov G., Zehnder D., Hsiao L.L. α -Klotho expression determines nitric oxide synthesis in response to FGF-23 in human aortic endothelial cells. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176817. doi: 10.1371/journal.pone.0176817.

12. Park M.Y., Herrmann S.M., Saad A., Eirin A., Tang H., Lerman A., Textor S.C., Lerman L.O.. Biomarkers of kidney injury and klotho in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):443–51

13. Kitagawa M., Sugiyama H., Morinaga H., Inoue T., Takiue K., Ogawa A., Yamanari T., Kikumoto Y., Uchida H.A., Kitamura S., Maeshima Y., Nakamura K., Ito H., Makino H. A decreased level of serum soluble Klotho is an independent biomarker associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013; 8(2): e56695. doi: 10.1371/journal.pone.0056695.

14. Amaro-Gahete F.J., de-la-O A., Jurado-Fasoli L., Gutiérrez Á., Ruiz J.R., Castillo M.J. Association of physical activity and fitness with S-Klotho plasma levels in middle-aged sedentary adults: The FIT-AGEING study. *Maturitas*. 2019;123:25–31. doi: 10.1016/j.maturitas.

15. Tan S.J., Chu M.M., Toussaint N.D., Cai M.M., Hewitson

T.D., Holt S.G. High-intensity physical exercise increases serum α -klotho levels in healthy volunteers. *J Circ Biomark*. 2018; 7: 1849454418794582. doi: 10.1177/1849454418794582

16. Amaro-Gahete F.J., Jurado-Fasoli L., Sanchez-Delgado G., García-Lario J.V., Castillo M.J., Ruiz JR. Relationship between plasma S-Klotho and cardiometabolic risk in sedentary adults. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(3):2698–2710. doi:10.18632/aging.102771.

17. Somm E., Henry H., Bruce S.J., Aeby S., Rosikiewicz M., Sykietis G.P., Asrih M., Jornayvaz F.R., Denechaud P.D., Albrecht U., Mohammadi M., Dwyer A., Acierio J.S. Jr., Schoonjans K., Fajas L., Greub G., Pitteloud N. β -Klotho deficiency protects against obesity through a crosstalk between liver, microbiota, and brown adipose tissue. *JCI Insight*. 2017;2(8):e91809. doi:10.1172/jci.insight.91809

18. Amitani M., Asakawa A., Amitani H., Kaimoto K., Sameshima N., Koyama K.I., Haruta I., Tsai M., Nakahara T., Ushikai M., Cheng K.-C., Hamada S., Inui A. Plasma klotho levels decrease in both anorexia nervosa and obesity. *Nutrition*. 2013; 29(9):1106–1109. doi.org/10.1016/j.nut.2013.02.005.

19. Zhang L., Liu T. Clinical implication of alterations in serum Klotho levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its associated complications. *J Diabetes Complications*. 2018; 32(10): 922–930. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.06.002.

Для цитирования: Тимощенко О.В., Стахнева Е.М., Рагино Ю.И., Никитин Ю.П. Особенности содержания белка Клото в крови у мужчин с артериальной гипертензией и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(4): 21–31. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-21-31

To cite: Timoshchenko O.V., Stakhneva E.M., Ragino Yu.I., Nikitin Yu.P. Serum levels of Klotho protein in men with arterial hypertension and its association with cardiometabolic risk factors. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4): 21–31. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-21-31



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-32-46

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В 2018 ГОДУ: ДАННЫЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА

Ю.В. Попова¹, О.М. Посненкова¹, А.Р. Киселев¹, О.В. Сагайдак², Е.В. Ощепкова², В.И. Гриднев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Большая Казачья, 112, Саратов, Российская Федерация, 410012; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, Российская Федерация, 121552

Основные положения

• Благодаря развитию цифровых технологий возможен оперативный мониторинг соблюдения клинических рекомендаций в реальной клинической практике. Представлены результаты оценки качества выполнения ключевых лечебных мероприятий больным острым коронарным синдромом в 2018 г., которые получены на основе многоцентрового российского онлайн-регистра с автоматизированным анализом клинических данных.

Цель	Оценить качество мероприятий по реперфузии миокарда, медикаментозной терапии, а также краткосрочные исходы лечения у больных острым коронарным синдромом (ОКС) по данным Федерального регистра за 2018 г.
Материалы и методы	Проанализированы данные 30 594 пациентов (62% мужчин, средний возраст 65±11,2 года) из 30 регионов Российской Федерации, полученные из Федерального регистра ОКС за 2018 г. Оценены частота и своевременность чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и тромболизиса, назначение аспирина, клопидогрела, бета-блокаторов, статинов, уровень госпитальной летальности.
Результаты	Тромболитические препараты назначали 29,9% пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, ЧКВ выполнено 54,3% больных ОКС с подъемом сегмента ST. Тромболизис выполнен в течение 30 мин 47,7% больных, ЧКВ в течение 90 мин – 60,5% пациентов. Характеристики медикаментозного лечения: аспирин назначали 95,6% больных, клопидогрел – 84,9%, β-блокаторы – 88,8%, статины – 93,4% пациентов с ОКС, включенных в Федеральный регистр. Госпитальная летальность составила 2,9%.
Заключение	По данным Федерального регистра больных ОКС в 2018 г. отмечено высокое качество основных мероприятий медикаментозной терапии. Мероприятия по реперфузии миокарда характеризуются преобладанием ЧКВ. Своевременность выполнения реваскуляризации миокарда (как тромболизиса, так и ЧКВ) недостаточная.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром • Регистр • Мероприятия медицинской помощи • Клинический индикатор качества

Поступила в редакцию: 26.07.2020; поступила после доработки: 25.08.2020; принята к печати: 17.09.2020

CLINICAL PERFORMANCE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN 2018: THE NATIONAL REGISTRY

Yu.V. Popova¹, O.M. Posnenkova¹, A.R. Kiselev¹, O.V. Sagaydak², E.V. Oshchepkova², V.I. Gridnev¹

¹ V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, Russian Federation, 410012;

² National Medical Research Center of Cardiology, 15a, 3-ya Cherepkovskaya St., Moscow, Russian Federation, 121552

Highlights

• Recent advances in digital technologies have enabled quick monitoring of the adherence to clinical guidelines in real clinical practice. The article reports clinical performance and quality measures for patients

Для корреспонденции: Ольга Михайловна Посненкова, posnenkova@cardio-it.ru; адрес: ул. Большая Казачья, 112, Саратов, Россия, 410012

Corresponding author: Olga M. Posnenkova, posnenkova@cardio-it.ru; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, Russian Federation, 410012

with acute coronary syndrome in 2018. The data are collected from the Russian multicenter online registry with integrated clinical data analysis.

Aim	To evaluate the quality of reperfusion, medical therapy, as well as the short-term outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS) in 2018 using the data of the national ACS registry.
Methods	Medical records of 30,594 ACS patients (62% – men, the mean age of 65±11,2 years) treated in 30 regions of the Russian Federation in 2018 were selected in the National ACS Registry and analyzed. The rate and timing of percutaneous coronary intervention (PCI) and fibrinolysis, prescription of aspirin, clopidogrel, beta-blockers, statins, and in-hospital mortality rate were assessed.
Results	Fibrinolysis was performed in 29.9% of patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome. 54,3% of patients with ST-segment elevation ACS underwent PCI. 47.7% and 60.5% of patients were treated within 30 minutes of first medical contact to fibrinolysis and 90 minutes to primary PCI. 95.6% of patients received aspirin, 84.9% – clopidogrel, 88.8% – beta-blockers, and 93.4% – statins. The in-hospital mortality was 2.9%.
Conclusion	The main clinical performance and quality measures for medical therapy in 2018 were high according to the National ACS Registry. PCI prevailed among the selected reperfusion strategies. However, the timing of both, PCI and fibrinolysis, was insufficient.
Keywords	Acute coronary syndrome • Registry • Clinical performance • Quality measures

Received: 26.07.2020; received in revised form: 25.08.2020; accepted: 17.09.2020

Список сокращений

ОКС – острый коронарный синдром

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС), как наиболее фатальное проявление ишемической болезни сердца, требует постоянного детального мониторинга качества лечения. Ведение регистров – важный инструмент получения данных о состоянии медицинской помощи при социально значимых заболеваниях. Анализ результатов регистров позволяет выявить недостатки в диагностике и лечении и принять обоснованные решения по улучшению качества оказания медицинской помощи с целью оптимизировать исходы заболевания у пациентов.

В настоящее время в нашей стране уже проведены или продолжают действовать ряд регистров ОКС. Наиболее известны «РЕКОРД», «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД-3» (проведены в 2007, 2011 и 2015 гг. соответственно) [1–3], «ЛИС-1» (2005–2007 гг.), «ЛИС-3» (2013–2015 гг.) [4], Тотальный регистр ОКС по Краснодарскому краю (КРОКС) (2015–2017 гг. [5], Самарский регистр ОКС (2010 г. – настоящее время) [6] и некоторые другие. С 2008 г. в России действует Федеральный регистр больных ОКС, созданный специалистами Национального медицинского исследовательского центра кардиологии (Москва) и НИИ

кардиологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского [7–9]. Участие лечебно-профилактических учреждений в регистре добровольное. Принять участие в регистре может любая медицинская организация на территории Российской Федерации, оказывающая медицинскую помощь больным ОКС. Важнейшей особенностью Федерального регистра ОКС является возможность в режиме реального времени отслеживать степень выполнения основных рекомендованных мероприятий медицинской помощи больным ОКС. Онлайн-мониторинг возможен благодаря автоматическому вычислению разработанных на основе клинических рекомендаций числовых показателей – индикаторов [10, 11]. Ранее опубликованы данные о состоянии качества лечения больных ОКС в 2014 и 2015 гг. [12, 13]. На сегодняшний день в базе данных регистра содержатся сведения о более 350 тыс. больных ОКС из 273 медицинских учреждений.

Цель работы – оценить качество мероприятий по реперфузии миокарда, медикаментозной терапии, а также краткосрочные исходы лечения больных острым коронарным синдромом по данным Федерального регистра ОКС за 2018 г.

Материал и методы

В исследовании использованы данные Федерального регистра ОКС с 1.01.2018 г. по 31.12.2018 г. В Регистре установлены следующие критерии включения: возраст больных не менее 18 лет на момент поступления в стационар, предварительные диагнозы «острый коронарный синдром», «инфаркт миокарда» или «нестабильная стенокардия». В Регистр не включаются пациенты без симптомов ОКС; больные, у которых симптомы отсутствовали в течение 24 ч до поступления; у которых ОКС развился во время пребывания в стационаре, в том числе во время инвазивных вмешательств на коронарных артериях; а также пациенты, имеющие терминальные сопутствующие заболевания. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на внесение их данных в Регистр.

В анализе учитывали данные стационаров, зарегистрировавших в Регистре не менее 100 пациентов с ОКС в 2018 г. В результате отобраны 65 медицинских организаций из 30 регионов Российской Федерации: 38 первичных сосудистых отделений, 21 региональный сосудистый центр и 6 прочих организаций. В 31 стационаре из 24 регионов была возможность выполнения рентгенэндоваскулярных вмешательств. Суммарное число больных ОКС, внесенных в Регистр в 2018 г., составило 30 574 (62% мужчин, средний возраст $65 \pm 11,2$ года). Данные стационаров-участников с количеством внесенных в Регистр пациентов представлены в табл. 1.

Степень выполнения мероприятий медицинской помощи больным ОКС оценивали при помощи трех групп клинических показателей.

Индикаторы выполнения реперфузии миокарда:

1. доля больных ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), которым назначены тромболитические препараты;

2. доля больных ОКСпST, получивших тромболитизис в течение 30 мин с момента первого контакта со службой здравоохранения;

3. доля больных ОКСпST, которым проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ);

4. доля больных ОКСпST, которым проведено ЧКВ в течение 90 мин с момента поступления в стационар.

Индикаторы медикаментозного лечения ОКС на госпитальном этапе:

1. доля больных, получивших аспирин;

2. доля больных, получивших клопидогрел;

3. доля больных, получивших бета-блокаторы;

4. доля больных, получивших статины.

Исходы лечения в стационаре анализировали при помощи индикатора «госпитальная летальность». Подробная характеристика индикаторов Регистра ОКС представлена в табл. 2.

Результаты

Результаты клинических индикаторов в регионах-участниках Федерального регистра ОКС за

2018 г. представлены на рис. 1–9.

Доля больных ОКСпST, которым назначали тромболитические препараты, в среднем по регионам составила 29,9%. Наибольшая частота назначения тромболитиков отмечена в Ростовской области (64,7%). В Кемеровской области и Санкт-Петербурге, по данным Регистра, пациентам не назначали тромболитические препараты. Доля пациентов с ОКСпST, получивших тромболитизис в течение 30 мин с момента первого контакта с системой медицинской помощи, составила 47,7%. Значение данного показателя было наибольшим во Владимирской области (95%), минимальным – в Забайкальском крае и Республике Карелия (0%).

Доля больных ОКСпST, которым проведено ЧКВ, в 2018 г. в среднем по регионам составила 54,3%. Наиболее часто ЧКВ выполняли в Республике Карелия (90,9%). В ряде регионов (Владимирская, Кемеровская и Курская области, Республики Удмуртия и Саха, Ставропольский край) ЧКВ при ОКСпST не выполнено ни в одном из центров-участников (чаще всего это были первичные сосудистые отделения, не обладающие возможностями самостоятельного проведения первичных эндоваскулярных вмешательств). Доля больных ОКСпST, которым проведено ЧКВ в течение 90 мин – 60,5% в среднем по регионам (от 17,3% в Липецкой области до 97,9% в Ивановской области).

Доля больных ОКС, получивших аспирин в 2018 г., составила 95,6%. Наиболее часто аспирин назначали во Владимирской области (100% пациентов), реже всего – в Ивановской области (48%). Клопидогрел, по данным Регистра, назначен 84,9% пациентов с ОКС (от 44,3% во Владимирской области до 99,7% в Кемеровской и Курской областях). Доля пациентов с ОКС, получивших бета-блокаторы, составила 88,8%. Первое место по частоте назначения бета-блокаторов занимает Республика Коми (98,9%). Среди регионов, где бета-блокаторы назначают реже всего, можно отметить Белгородскую (65,9%) и Ивановскую (46,7%) области. Доля больных ОКС, получивших статины, – 93,4%. Во Владимирской области статины назначены 100% пациентов с ОКС. Напротив, в Ивановской области только 47,6% пациентов получили данные препараты.

Госпитальная летальность больных ОКС в 2018 г. в среднем по центрам составила 2,9%. Наибольшая госпитальная летальность отмечена в Рязанской области (10,5%). В некоторых регионах (Калужская, Кемеровская, Нижегородская, Ярославская и Сахалинская области, Хабаровский край, Санкт-Петербург, Республика Коми) среди внесенных в Регистр пациентов случаев госпитальной летальности не зарегистрировано.

Обсуждение

Первый отчет по результатам Федерального регистра больных ОКС за 2014 г. опубликован в 2015 г. [12].

Через год проведено сравнение результатов 2014 и 2015 гг. [13]. Установлено, что за 2014–2015 гг. достигнуто отчетливое увеличение по показателям, характеризующим выполнение реваскуляризации мио-

карда. Так, увеличилась доля больных ОКС, которым проведена реперфузия миокарда любым из способов. Увеличение данного показателя достигнуто в основном за счет более широкого применения ЧКВ.

Таблица 1. Участие регионов России в Федеральном регистре больных острым коронарным синдромом в 2018 г.
Table 1. The regions participating in the National ACS Registry in 2018

Регион / Region	Количество центров / Number of centers	Тип центра / Type of the center (n)	Число пациентов / Number of patients
Амурская область / Amur region	1	ПСО / Primary vascular center	690
Архангельская область / Arkhangelsk region	1	РЦЦ / Regional vascular center	273
Белгородская область / Belgorod region	3	РЦЦ / Regional vascular center (1), ПСО / Primary vascular center (2)	898
Владимирская область / Vladimir region	1	ПСО / Primary vascular center	119
Забайкальский край / Zabaykalsky Krai	1	РЦЦ / Regional vascular center	150
Ивановская область / Ivanovo region	3	РЦЦ / Regional vascular center (1), ПСО / Primary vascular center (2)	584
Иркутская область / Irkutsk region	6	РЦЦ / Regional vascular center (1), ПСО / Primary vascular center (5)	3 328
Калужская область / Kaluga region	1	ПСО / Primary vascular center	875
Карачаево-Черкесская Республика / Karachay-Cherkess Republic	1	РЦЦ / Regional vascular center	771
Кемеровская область / Kemerovo region	2	ПСО / Primary vascular center (2)	1 176
Курская область / Kursk region	3	РЦЦ / Regional vascular center (1), ПСО / Primary vascular center (2)	721
Липецкая область / Lipetsk region	2	РЦЦ / Regional vascular center (1), ПСО / Primary vascular center (1)	968
Нижегородская область / Nizhny Novgorod region	1	ПСО / Primary vascular center	369
Оренбургская область / Orenburg region	5	ПСО / Primary vascular center (4), прочее (1)	1 839
Республика Башкортостан / Republic of Bashkortostan	4	ПСО / Primary vascular center (3), прочее (1)	1 712
Республика Карелия / Republic of Karelia	1	РЦЦ / Regional vascular center	495
Республика Коми / Komi Republic	1		268
Республика Марий Эл / Mari El Republic	1		962
Республика Удмуртия / Udmurt Republic	2	ПСО / Primary vascular center (2)	1 058
Республика Чувашия / Chuvash Republic	2	РЦЦ / Regional vascular center (1), ПСО / Primary vascular center (1)	895
Ростовская область / Rostov region	4	РЦЦ / Regional vascular center (1), ПСО / Primary vascular center (3)	3 098
Рязанская область / Ryazan region	3	РЦЦ / Regional vascular center (1), ПСО / Primary vascular center (1), прочее (1)	933
Санкт-Петербург / Saint Petersburg	2	РЦЦ / Regional vascular center (2)	965
Республика Саха (Якутия) / Sakha Republic	1	Прочее / Etc	238
Сахалинская область / Sakhalin region	1	РЦЦ / Regional vascular center	266
Свердловская область / Sverdlovsk region	3	РЦЦ / Regional vascular center (1), прочее (2)	2 012
Ставропольский край / Stavropol Krai	1	ПСО / Primary vascular center	849
Тамбовская область / Tambov region	3	РЦЦ / Regional vascular center (1), ПСО / Primary vascular center (2)	922
Хабаровский край / Khabarovsk Krai	1	РЦЦ / Regional vascular center	415
Ярославская область / Yaroslavl region	4	РЦЦ / Regional vascular center (1), ПСО / Primary vascular center (3)	2 725
Всего	65	РЦЦ / Regional vascular center (21), ПСО / Primary vascular center (38), прочее / etc (6)	30 574

Примечание: ПСО – первичное сосудистое отделение; РЦЦ – региональный сосудистый центр.

Таблица 2. Клинические индикаторы оценки выполнения рекомендованных лечебных мероприятий больным ОКС
Table 2. Clinical performance in patients with ACS

Индикатор / Indicator	Определение / Definition
I. Доля больных ОКСпСТ, которым проведено ЧКВ / Proportion of STEMI patients who underwent PCI	Доля больных ОКСпСТ, у которых с момента начала болевого синдрома прошло ≤ 12 ч и которым выполнено первичное ЧКВ. Числитель – пациенты с ОКСпСТ, которым выполнено первичное ЧКВ. Знаменатель – все больные с диагнозом «ОКСпСТ», у которых с момента начала болевого синдрома прошло ≤ 12 ч и отсутствовали критерии исключения. Критерии исключения: 1. Противопоказания: активное кровотечение при поступлении или в течение 24 ч до поступления, геморрагический диатез, кровотечение в течение 4 нед. до поступления, cerebrovascular attacks, recent surgery or trauma, intracranial neoplasm, cerebral vascular malformations or aneurysm, severe uncontrolled hypertension, suspected dissecting aortic aneurysm, significant closed craniocerebral injury or facial injury in the previous 3 months, allergy to i.v. contrast agents, the history of acute peptic ulcer, severe concomitant pathology, anatomical challenges to perform PCI, spontaneous reperfusion (confirmed by coronary angiography), regular intake of oral anticoagulants. 2. С начала симптомов ОКС прошло более 12 ч. 3. Прочие причины, документально зафиксированные в истории болезни, из-за которых не выполнено первичное ЧКВ / Proportion of STEMI patients treated within 12 hours from the pain onset to primary PCI. Numerator – STEMI patients who underwent primary PCI. Denominator – all STEMI patients treated within 12 hours from the pain onset, who did not have any contraindications. The exclusion criteria were as follows: 1. Contraindications: bleeding at admission or within 24 hours before admission, hemorrhagic diathesis, recent bleeding within 4 weeks before admission, cerebrovascular attacks, recent surgery or trauma, intracranial neoplasm, cerebral vascular malformations or aneurysm, severe uncontrolled hypertension, suspected dissecting aortic aneurysm, significant closed craniocerebral injury or facial injury in the previous 3 months, allergy to i.v. contrast agents, the history of acute peptic ulcer, severe concomitant pathology, anatomical challenges to perform PCI, spontaneous reperfusion (confirmed by coronary angiography), regular intake of oral anticoagulants. 2. Over 12 hours from the symptom onset. 3. Other reasons documented in the medical record that did not allow performing primary PCI
II. Доля больных ОКСпСТ, которым проведено ЧКВ в течение 90 мин / Proportion of STEMI patients who underwent PCI within 90 minutes	Доля больных ОКСпСТ, которым выполнено первичное ЧКВ в течение 90 мин с момента поступления в стационар. Числитель – пациенты с ОКСпСТ, которым начато первичное ЧКВ в течение 90 мин с момента поступления в стационар. Знаменатель – все больные с диагнозом «ОКСпСТ», которым выполнено первичное ЧКВ. Критерии исключения: 1. Отсутствие данных о дате и времени начала ЧКВ. 2. Ошибочные данные о дате/времени поступления. 3. Ошибочные данные о дате/времени начала ЧКВ / Proportion of STEMI who underwent primary PCI within 90 minutes from the hospital admission. Numerator – STEMI patients who underwent primary PCI within 90 minutes from the hospital admission. Denominator – all STEMI patients who underwent primary PCI. The exclusion criteria were as follows: 1. No data on the date and time of PCI. 2. Incorrect data on the date or time of admission. 3. Incorrect data on the date and time of PCI.
III. Доля больных ОКСпСТ, которым проведена тромболитическая терапия / Proportion of patients with ST-segment elevation ACS who received fibrinolysis	Доля больных ОКСпСТ, у которых с момента начала болевого синдрома прошло ≤ 12 ч и которым выполнен тромболитизис. Числитель – пациенты с ОКСпСТ, которым выполнен тромболитизис. Знаменатель – все больные с диагнозом «ОКСпСТ», у которых с момента начала болевого синдрома прошло ≤ 12 ч и отсутствовали критерии исключения. Критерии исключения: 1. Противопоказания: геморрагический инсульт или инсульт неустановленной этиологии любой давности, ишемический инсульт в предшествующие 6 мес., повреждения или новообразования ЦНС, недавняя обширная травма/оперативное вмешательство/травмы головы (в предшествующие 3 нед.), желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца, нарушения свертывания крови, расслоение аорты, аллергия на тромболитические агенты в анамнезе, транзиторная ишемическая атака в предшествующие 6 мес., беременность или 1 неделя после родов, пункции непережимаемого сосуда, длительная или травматичная реанимация, рефрактерная гипертензия (САД >180 мм рт. ст.), прогрессирующее заболевание печени, инфекционный эндокардит, пептическая язва в стадии обострения, регулярный прием оральных антикоагулянтов. 2. Выполнено первичное ЧКВ. 3. С начала симптомов ОКС прошло более 12 ч. 4. Прочие причины, документально зафиксированные в истории болезни, из-за которых не выполнена тромболитическая терапия / Proportion of STEMI patients treated with fibrinolysis within 12 hours from the pain onset.

	Numerator – STEMI patients treated with fibrinolysis. Denominator – all STEMI patients who were treated within 12 hours from the pain onset and did not have any contraindications. The exclusion criteria were as follows: 1. Contraindications: hemorrhagic stroke or stroke of unknown cause, history of ischemic stroke within 6 months, central nervous system tumors or injury, recent extensive trauma/surgery/head injuries (in the last 3 weeks), gastrointestinal bleeding within a month, blood clotting disorders, aortic dissection, allergy to thrombolytic agents, transient ischemic attack within 6 months, pregnancy or 1 week after delivery, punctures of a non-constricted vessel, long-term or traumatic resuscitation, refractory hypertension (SBP >180 mm Hg), progressive liver disease, infectious endocarditis, acute peptic ulcer, regular intake of oral anticoagulants. 2. Primary PCI. 3. Over 12 hours from the symptom onset. 4. Other reasons documented in the medical record that did not allow performing fibrinolysis.
IV. Доля больных ОКСпСТ, получивших тромболизис в течение 30 мин / Proportion of STEMI patients who underwent fibrinolysis within 30 minutes	Доля больных ОКСпСТ, которым выполнен тромболизис в течение 30 мин с момента прибытия бригады СМП/поступления в стационар. Числитель – пациенты с ОКСпСТ, которым тромболизис начат в течение 30 мин с момента прибытия СМП/поступления в стационар. Знаменатель – все больные с диагнозом «ОКСпСТ», которым выполнен тромболизис. Критерии исключения: 1. Отсутствие данных о дате и времени начала тромболизиса. 2. Отсутствие данных о дате и времени прибытия бригады СМП при догоспитальном тромболизисе. 3. Ошибочные данные о дате/времени поступления. 4. Ошибочные данные о дате/времени прибытия бригады СМП. 5. Ошибочные данные о дате/времени начала тромболизиса / Proportion of STEMI patients who underwent fibrinolysis within 30 minutes from the EMS contact/the hospital admission. Numerator – STEMI patients who received fibrinolysis within 30 minutes from the EMS contact or the hospital admission. Denominator – all STEMI patients who underwent fibrinolysis. The exclusion criteria were as follows: 1. No data on the date and time of fibrinolysis. 2. No data on the date and time of the EMS contact for prehospital fibrinolysis. 3. Incorrect data on the date/time of hospital admission. 4. Incorrect data on the date/time of the EMS contact. 5. Incorrect data on the date/time of fibrinolysis.
V. Доля больных ОКС, получивших аспирин / Proportion of ACS patients who received aspirin	Доля больных ОКС, которым назначали ацетилсалициловую кислоту в стационаре. Числитель – пациенты с ОКС, которым назначали ацетилсалициловую кислоту в стационаре. Знаменатель – все больные с диагнозом «ОКС», не имевшие абсолютных противопоказаний к ацетилсалициловой кислоте. Критерии исключения: 1. Абсолютные противопоказания. 2. Прочие причины, документально зафиксированные в истории болезни, из-за которых не назначена ацетилсалициловая кислота / Proportion of ACS patients who received aspirin during the hospitalization. Numerator – ACS patients who received aspirin during the hospitalization. Denominator – all ACS patients who did not have any contraindications to aspirin prescription. The exclusion criteria were as follows: 1. Contraindications to aspirin. 2. Other reasons documented in the medical record that did not allow prescribing aspirin.
VI. Доля больных ОКС, получивших клопидогрел / Proportion of ACS patients treated with clopidogrel	Доля больных ОКС, которым назначали клопидогрел в стационаре. Числитель – пациенты с ОКС, которым назначали клопидогрел в стационаре. Знаменатель – все больные с диагнозом «ОКС», не имевшие противопоказаний к клопидогрелу. Критерии исключения: причины, документально зафиксированные в истории болезни, из-за которых не назначен клопидогрел / Proportion of ACS patients who were treated with clopidogrel during the hospitalization. Numerator – ACS patients who were treated with clopidogrel during the hospitalization. Denominator – all ACS patients who did not have any contraindications to clopidogrel. The exclusion criterion was as follows: other reasons documented in the medical record that did not allow prescribing clopidogrel.
VII. Доля больных ОКС, получивших бета-блокаторы / Proportion of ACS patients treated with beta-blockers	Доля больных с ОКС, которым назначали бета-блокаторы в стационаре. Числитель – пациенты с ОКС, которым назначали β-блокаторы во время пребывания в стационаре. Знаменатель – все больные с диагнозом «ОКС», не имевшие противопоказаний к β-блокаторам. Критерии исключения: 1. Абсолютные противопоказания. 2. Прочие причины, документально зафиксированные в истории болезни, из-за которых не назначены бета-блокаторы / Proportion of ACS patients who were treated with beta-blockers during the hospitalization.

	Numerator – ACS patients who were treated with beta-blockers during the hospitalization. Denominator – all ACS patients who did not have contraindications to beta-blockers. The exclusion criteria were as follows: 1. Contraindications to beta-blockers. 2. Other reasons documented in the medical record that did not allow prescribing beta-blockers
VIII. Доля больных ОКС, получивших статины / Proportion of ACS patients treated with statins	Доля больных ОКС, которым назначали статины в стационаре. Числитель – пациенты с ОКС, которым назначали статины во время пребывания в стационаре. Знаменатель – все больные с диагнозом «ОКС», не имевшие противопоказаний к статинам. Критерии исключения: причины, документально зафиксированные в истории болезни, по которым не назначены статины / Proportion of ACS patients treated with statins during the hospitalization. Numerator – ACS patients treated with statins during the hospitalization. Denominator – all ACS patients who did not have contraindications to statins. The exclusion criterion was as follows: other reasons documented in the medical record that did not allow prescribing statins.
IX. Доля больных, поступивших с ОКС, которые умерли за период пребывания в стационаре / Proportion of ACS patients who died during hospitalization	Доля больных ОКС, умерших в стационаре. Числитель – пациенты с ОКС, умершие во время пребывания в стационаре. Знаменатель – все больные с диагнозом «ОКС» / Proportion of ACS patients who died during the hospitalization Numerator – ACS patients who died during the hospitalization. Denominator – all ACS patients

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром; ОКСnST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; САД – систолическое артериальное давление; СМП – скорая медицинская помощь; ЦНС – центральная нервная система; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство. Впервые опубликовано в [12], воспроизводится с разрешения редакции журнала «Кардио-ИТ».

Note: ACS – acute coronary syndrome; EMS – emergency medical service; PCI – percutaneous coronary intervention; SBP – systolic blood pressure; STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction.

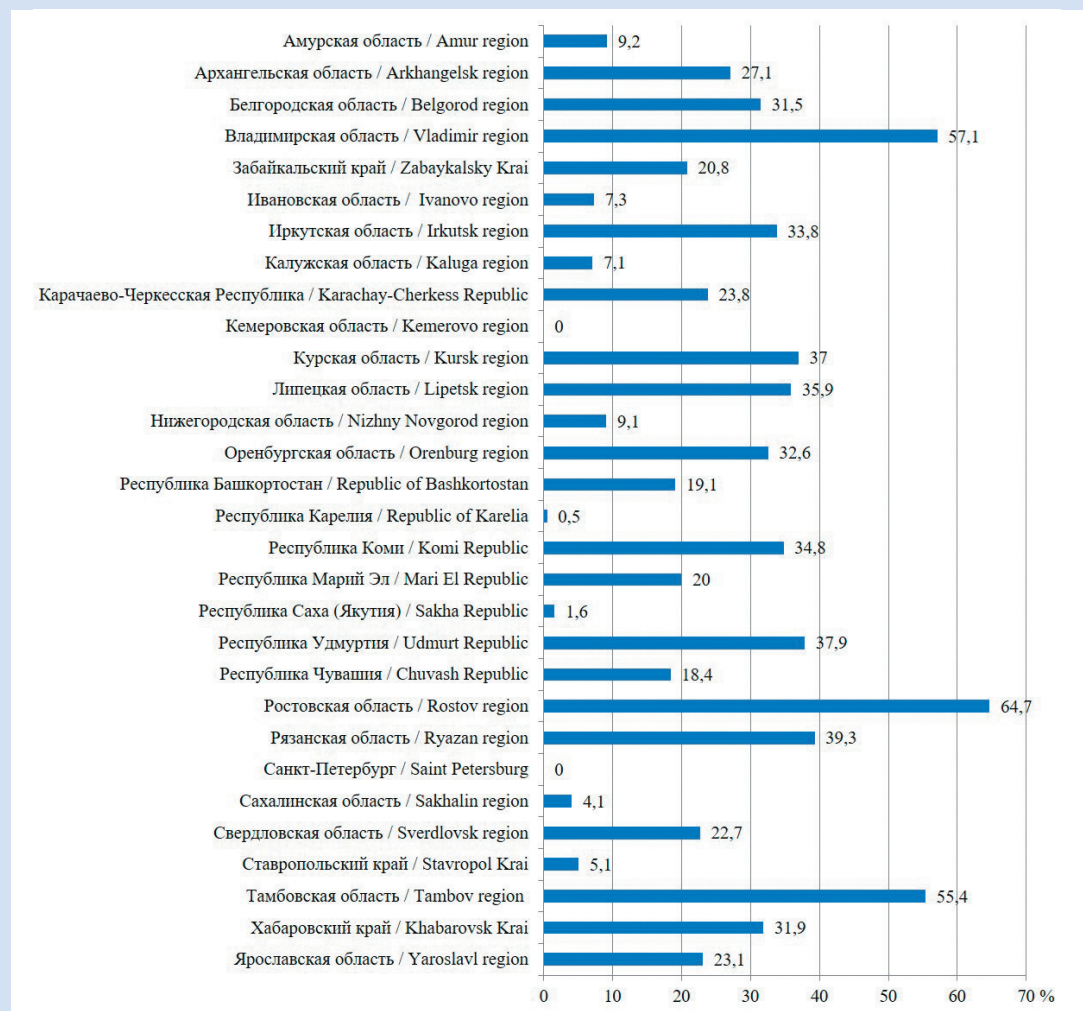


Рисунок 1. Доля больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, которым проводили тромболитическую терапию
Figure 1. Proportion of ST-segment elevation ACS patients who underwent fibrinolysis

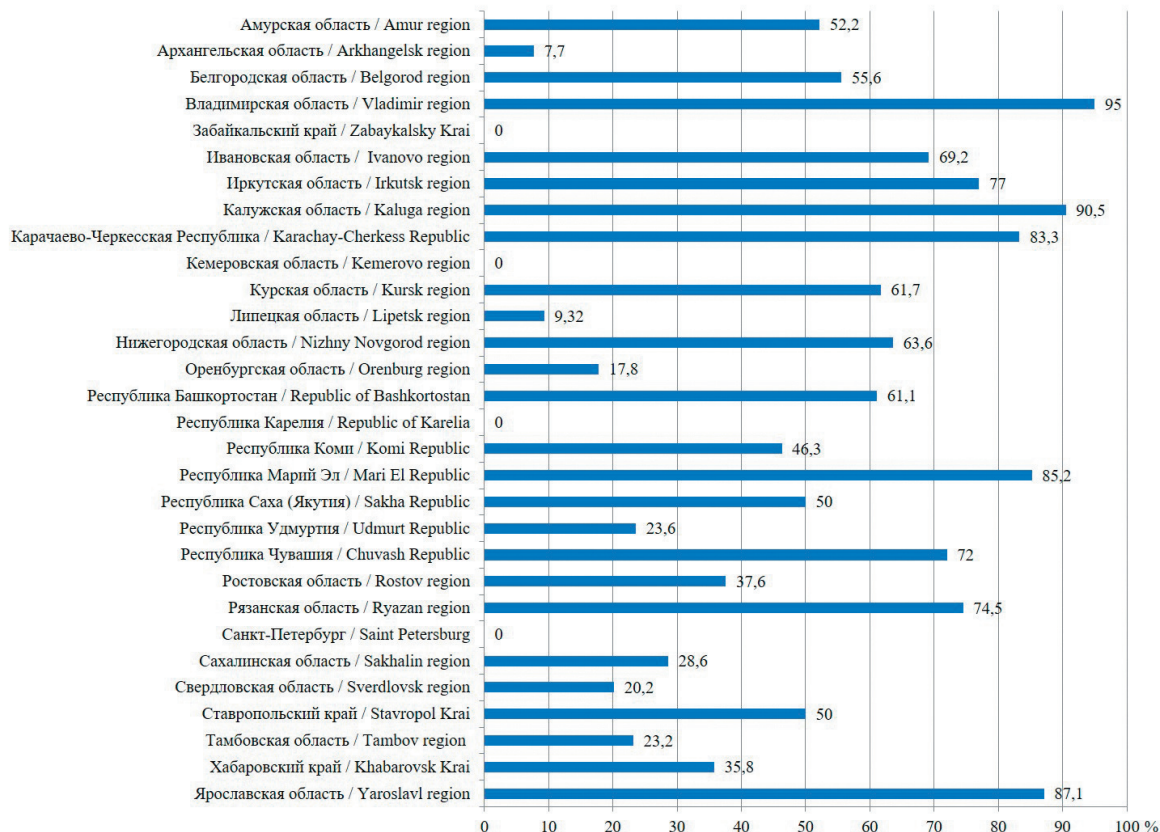


Рисунок 2. Доля больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, получивших тромболизис в течение 30 мин
Figure 2. Proportion of ST-segment elevation ACS patients who received fibrinolysis within 30 minutes

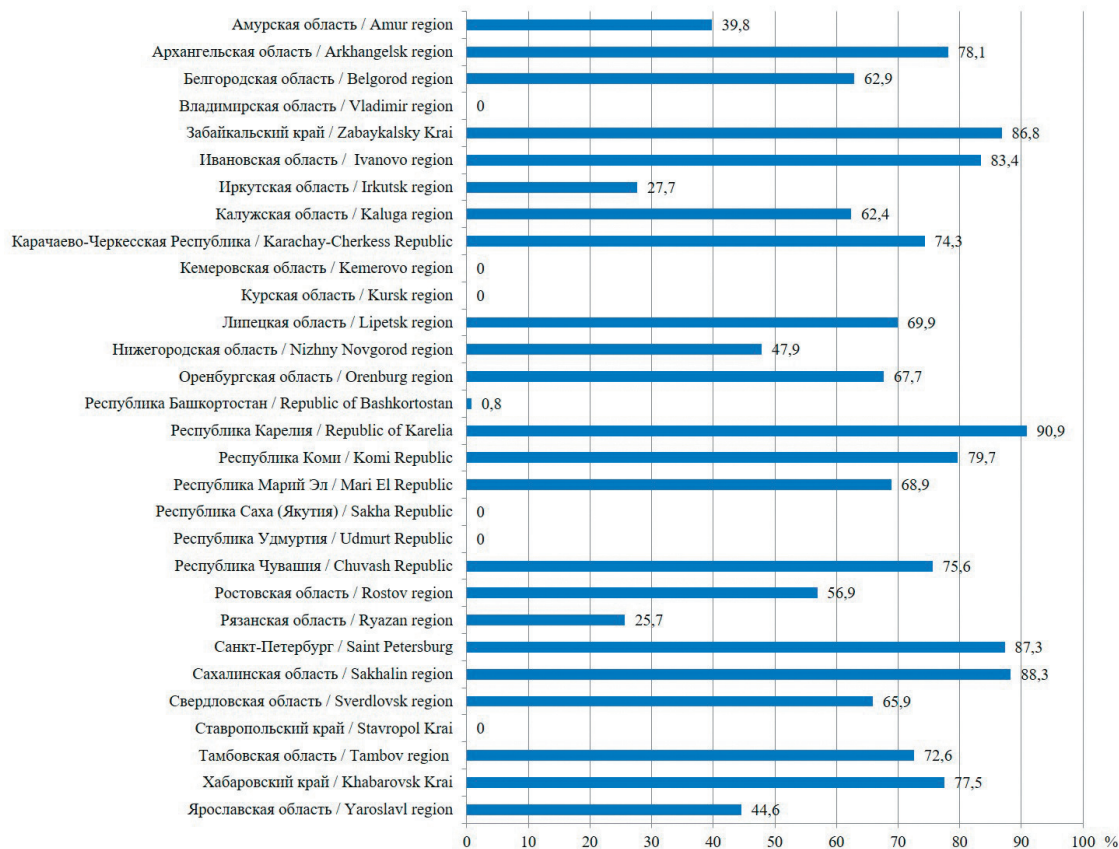


Рисунок 3. Доля больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, которым выполнено чрескожное коронарное вмешательство
Figure 3. Proportion of ST-segment elevation ACS patients who underwent PCI

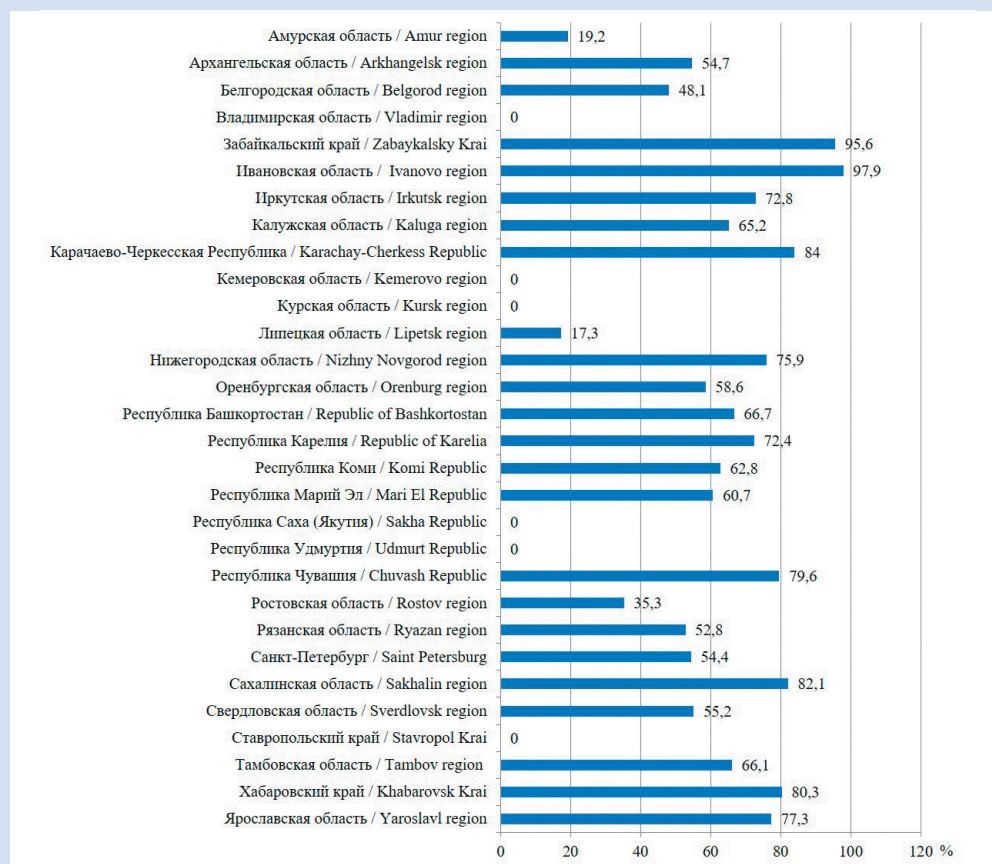


Рисунок 4. Доля больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, которым выполнено чрескожное коронарное вмешательство в течение 90 мин

Figure 4. Proportion of ST-segment elevation ACS patients who underwent PCI within 90 minutes

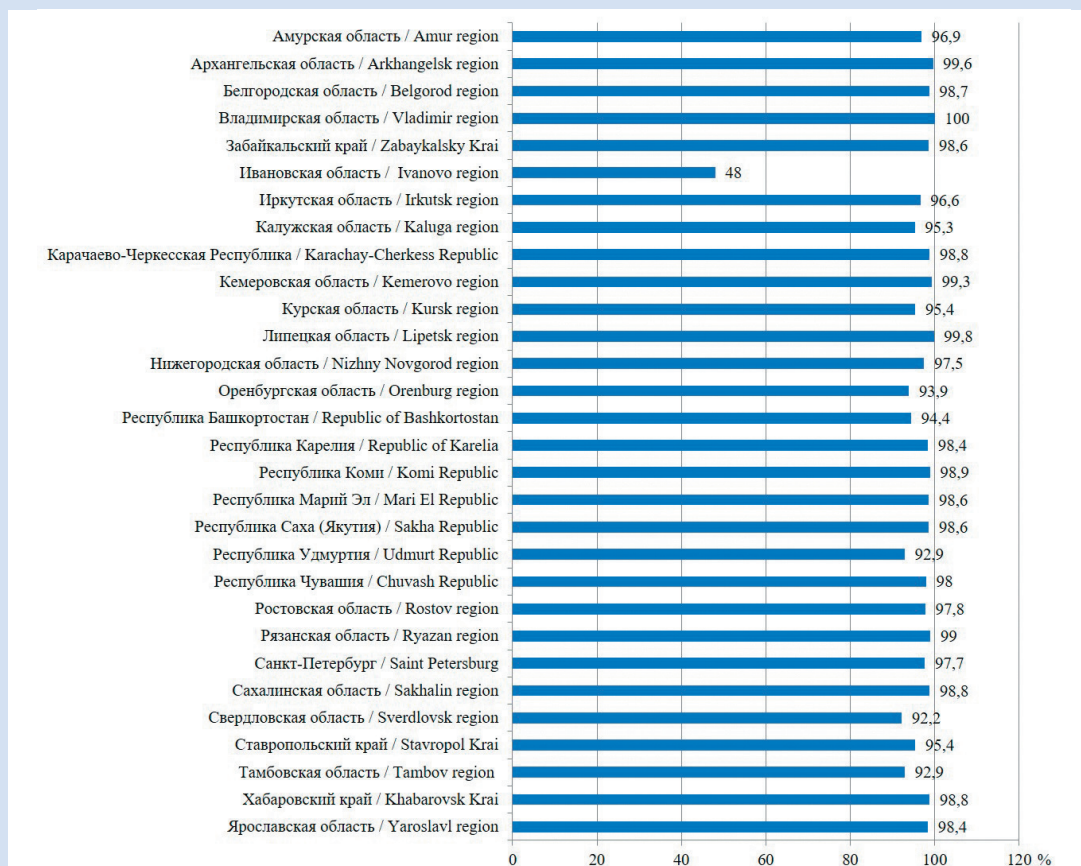


Рисунок 5. Доля больных острым коронарным синдромом, получивших аспирин

Figure 5. Proportion of ACS patients treated with aspirin

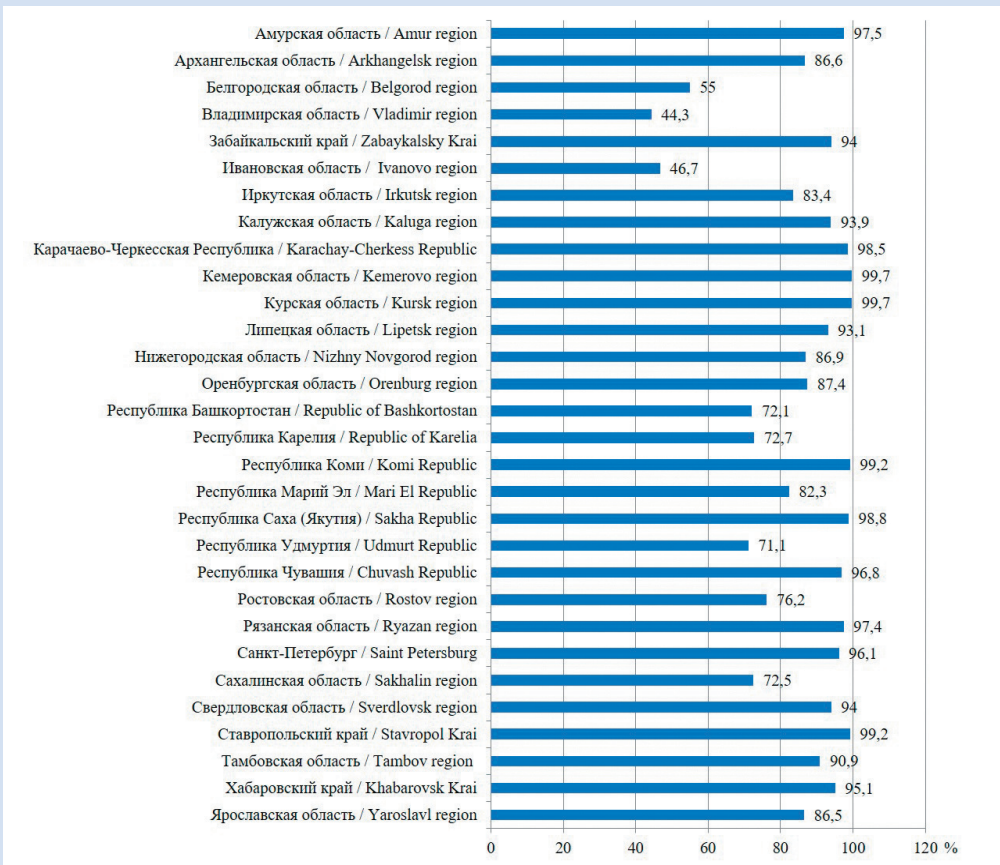


Рисунок 6. Доля больных острым коронарным синдромом, получивших клопидогрел
Figure 6. Proportion of ACS patients treated with clopidogrel

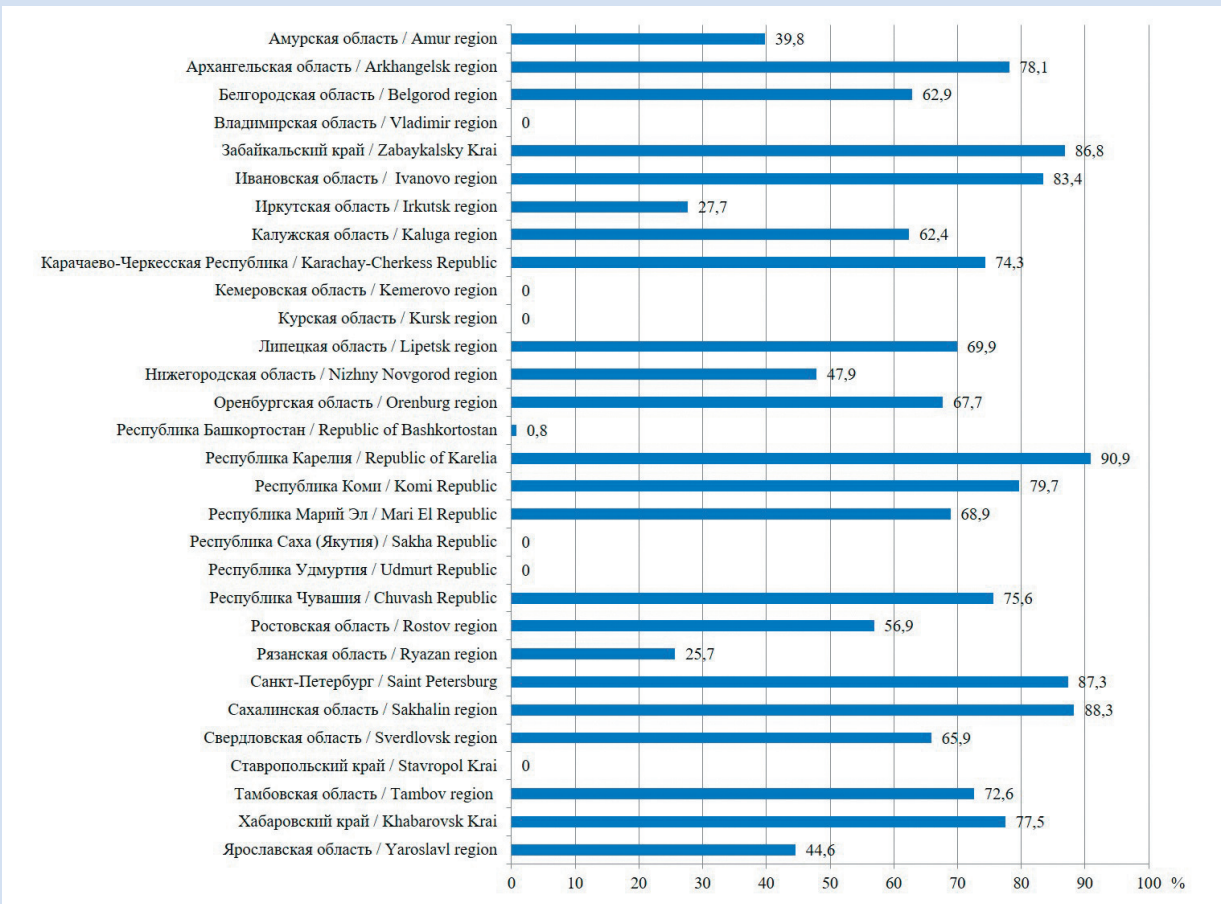


Рисунок 7. Доля больных острым коронарным синдромом, получивших бета-блокаторы
Figure 7. Proportion of ACS patients treated with beta-blockers

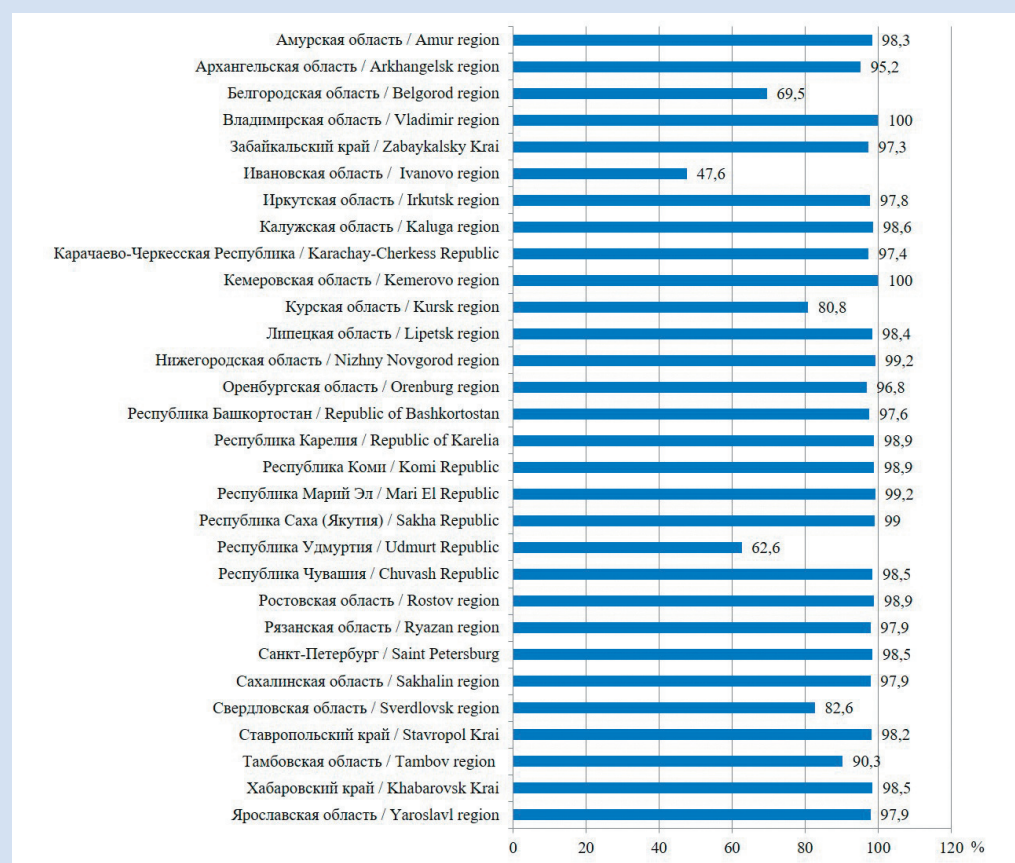


Рисунок 8. Доля больных острым коронарным синдромом, получивших статины
Figure 8. Proportion of ACS patients treated with statins

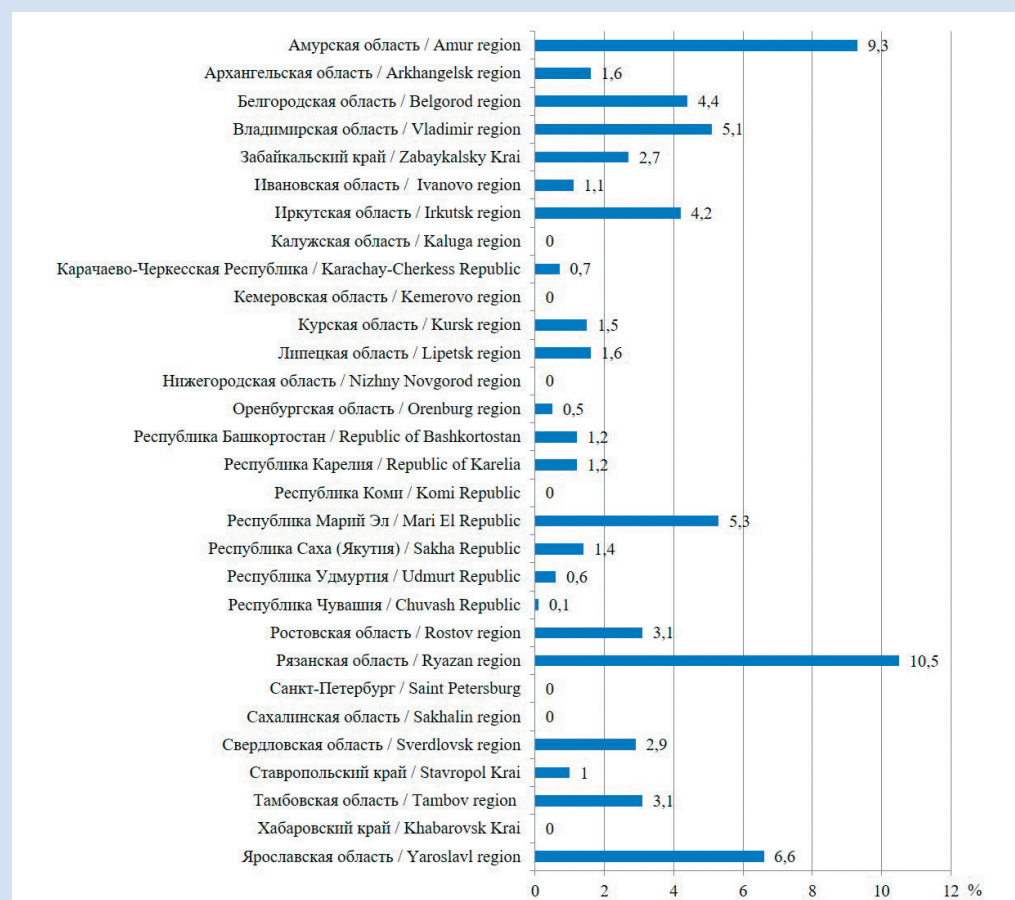


Рисунок 9. Госпитальная летальность больных острым коронарным синдромом
Figure 9. In-hospital mortality of ACS patients

Отчетливой динамики своевременности выполнения процедур по восстановлению коронарного кровотока в 2014–2015 гг. не зарегистрировано. В большинстве регионов-участников Регистра отмечено высокое качество медикаментозной терапии ОКС. В дальнейшем ежегодные отчеты о качестве медицинской помощи по данным Федерального регистра больных ОКС не публиковали. В связи с этим интересно сравнение результатов 2018 и 2014 гг. для анализа долгосрочной динамики.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что частота тромболизиса у больных ОКСпСТ практически не изменилась за последние четыре года (29,9% в 2018 г. против 26,7% в 2014 г.). Также без существенной динамики в 2018 г. остался индикатор своевременности выполнения тромболизиса. Доля больных ОКСпСТ, которым тромболизис выполнен в течение 30 мин, составила 47,7% в 2018 г. против 56,5% в 2014 г.

Напротив, в 2018 г. существенно возросла частота выполнения ЧКВ больным ОКСпСТ (54,3 против 11,6% в 2014 г.). Также увеличилась доля пациентов с ОКСпСТ, получивших ЧКВ в течение 90 мин от момента поступления в стационар (60,5% в 2018 г. против 44,9% в 2014 г.).

Показатели, характеризующие медикаментозное лечение ОКС, в 2018 г. остались на прежнем уровне. Аспирин в 2018 г. получили 95,6% пациентов (в 2014 г. – 93,7%). Бета-блокаторы назначали в 2018 г. в 88,8% случаев (в 2014 г. – в 90% случаев). Статины в 2018 г. назначены 93,4% пациентов с ОКС, в 2014 г. – 92,9% больных.

Госпитальная летальность больных ОКС в 2018 г. по сравнению с 2014 г. изменилась незначительно и составила 2,9 против 2,5% в 2014 г.

Безусловно, интерес представляет сравнение полученных результатов с данными других отечественных регистров. При сравнении результатов Федерального регистра больных ОКС за 2018 г. с результатами ранее проведенных регистров – «РЕКОРД» (2007–2008 гг. – «РЕКОРД», 2009–2011 гг. – «РЕКОРД-2», 2015 г. – «РЕКОРД-3») [1, 2], а также регистров «ЛИС-1» (2005–2007 гг.) и «ЛИС-3» (2013–2015 гг.) [4] – можно отметить близкое распределение пациентов по полу и возрасту. Анализируя данные регистров «ЛИС» и «РЕКОРД» в динамике, как и в Федеральном регистре ОКС можно отметить повышение частоты ЧКВ у больных ОКС. Учитывая что наиболее поздние регистры, «РЕКОРД-3» и «ЛИС-3», завершились в 2015 г., частота выполнения ЧКВ при ОКСпСТ в этих регистрах была существенно ниже, чем в Федеральном регистре ОКС за 2018 г. В 2015 г. частота ЧКВ по данным регистра «ЛИС-3» составила 23,7%, по данным «РЕКОРД-3» – 39% (оценивалось выполнение только первичного ЧКВ). По данным Федерального регистра ОКС в 2018 г. частота выполнения ЧКВ при ОКСпСТ составила 54,3%. Тромболизис выполнен 24,2% больных

ОКСпСТ по данным «ЛИС-3», 32,1% больных – по данным «РЕКОРД-3» и 29,9% пациентов по данным Федерального регистра ОКС за 2018 г., что свидетельствует об отсутствии значимой динамики. Сравнение своевременности выполнения реваскуляризации миокарда с учетом отсутствия соответствующих опубликованных данных по регистрам «ЛИС» и «РЕКОРД» не представляется возможным. Это же относится и к медикаментозной терапии: опубликованные данные не позволяют провести прямые сравнения. Однако косвенно можно говорить о некотором повышении частоты применения клопидогрела с 2015 по 2018 г. при стабильно высокой частоте назначения аспирина, бета-блокаторов и статинов.

Особо стоит отметить, что результаты сравниваемых регистров значительно различаются по уровню госпитальной летальности. Это отчасти объясняется разными категориями пациентов, среди которых данный показатель рассчитывался. В регистре «РЕКОРД-3» данные представлены отдельно для больных ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. Госпитальная летальность, по данным регистра, составила 9,8 и 3,7% соответственно. В регистре «ЛИС-3» этот показатель рассчитывался для больных с установленным инфарктом миокарда и составил 19,4%. В Федеральном регистре ОКС в 2018 г. уровень госпитальной летальности составил 2,9% для всех больных с диагнозом «ОКС». Наиболее низкая госпитальная летальность отчасти обусловлена повышением частоты выполнения реваскуляризации миокарда, отчасти может быть связана с тем, что наиболее активные стационары-участники являлись передовыми центрами, участвующими в сосудистой программе Минздрава России. Тем не менее по данным всех трех сравниваемых регистров не наблюдается значимой динамики госпитальной летальности с течением времени, что требует дальнейшего изучения.

Ограничения

Представленные в настоящей работе результаты получены на основании крупного многоцентрового регистра. Данные отражают ситуацию по стране в целом, а также в тех стационарах, которые принимали участие в Регистре, при этом не всегда репрезентативны для региона. К данным, полученным по результатам Федерального регистра больных ОКС, необходимо относиться критично. Это объясняется тем, что в ряде регионов в Регистре участвовали единичные первичные сосудистые отделения, в которых нет возможности выполнения ЧКВ, а крупный региональный сосудистый центр, специалисты которого оказывают медицинскую помощь большинству пациентов с ОКС, при этом не принимал участия в Регистре. При этом создается ошибочное впечатление, что первичных ЧКВ в стране не выполняют. Таким образом, при анализе данных по регионам обязательно учитывать количество и статус центров-участников.

Заключение

По данным Федерального регистра ОКС за 2018 г., качество основных мероприятий медикаментозной терапии находится на высоком уровне. Мероприятия по реперфузии миокарда характеризуются преобладанием ЧКВ в большинстве регионов. Своевременность выполнения реваскуляризации миокарда (как тромболизиса, так и ЧКВ) недостаточная. Отмечается значительный разброс между регионами по показателям, характеризующим качество мероприятий по восстановлению коронарного кровотока. Таким образом, для повышения доступности и своевременности реваскуляризации миокарда для пациентов с ОКС требуется дальнейшее продолжение работ по формированию «инфарктных сетей» в регионах. Кроме того, требуются дальнейшие регистровые исследования для оценки влияния реваскуляризации миокарда на уровень госпитальной летальности в реальной клинической практике и включение всех лечебно-профилактических учреждений каждого

региона, участвующих в оказании сосудистой помощи пациентам, в Федеральный регистр ОКС.

Конфликт интересов

Ю.В. Попова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.М. Посненкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Киселев заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Сагайдак заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Ощепкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Гриднев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания № АААА-А19-119021190052-3 «Разработка технологии рационального применения реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца на основе типовых клинических моделей пациентов с использованием регистров» 2019–2021 гг.

Информация об авторах

Попова Юлия Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2402-7588

Посненкова Ольга Михайловна, доктор медицинских наук, заведующая отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5311-005X

Киселев Антон Робертович, доктор медицинских наук, заведующий отделом продвижения новых кардиологических информационных технологий Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3967-3950

Сагайдак Олеся Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела гипертонии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2534-8463

Ощепкова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4534-9890

Гриднев Владимир Иванович, доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института кардиологии

Author Information Form

Popova Yulya V., Ph.D., a senior researcher at the Department of New Informational Technologies in Cardiology, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2402-7588

Posnenkova Olga M., Ph.D., Head of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Artery Disease, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5311-005X

Kiselev Anton R., Ph.D., Head of the Department of New Informational Technologies in Cardiology, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3967-3950

Sagaydak Olesya V., Ph.D., a researcher at the Department of Hypertension, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2534-8463

Oshchepkova Elena V., Ph.D., Professor, a leading researcher at the Laboratory of Cardiovascular Mortality Reduction Program Monitoring, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4534-9890

Gridnev Vladimir I., Ph.D., Director of the Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация; ORCID 0000-0001-6807-7934

n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation; ORCID 0000-0001-6807-7934

Вклад авторов в статью

ПЮВ – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПОМ – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАР – получение и анализ данных исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СОВ – получение данных исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОЕВ – вклад в концепцию исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГВИ – вклад в концепцию исследования, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

PYuV – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

POM – contribution to the concept of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAR – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SOV – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

OEV – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GVI – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эрлих А.Д. от имени всех участников регистров РЕКОРД. Изменения в лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в клинической практике за последние несколько лет (данные серии российских регистров РЕКОРД). Кардиология. 2018; 12: 13-21. doi: 10.18087/cardio.2018.12.10189
2. Эрлих А.Д. от имени всех участников регистров РЕКОРД. Как за последние несколько лет изменилось лечение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в клинической практике (данные серии российских регистров «РЕКОРД»). Кардиология. 2018; 58(7): 23–31. doi: 10.18087/cardio.2018.7.10140
3. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «Рекорд-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016. 56(4): 16-24. doi: 10.18565/cardio.2016.4.16-24
4. Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., Загребельный А.В., Фокина А.В., Даниэльс Е.В. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(1):63-68. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-68
5. Кручинова С.В., Космачева Е.Д., Рафф С.А., Порханов В.А. Анализ данных пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий при сравнении тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю с зарубежными регистрами. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 38–43. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-38-43
6. Дупляков Д.В., Хохлунов С.М. Опыт Самарской области по организации системы экстренной помощи больным с острым коронарным синдромом. Кардио-ИТ. 2015; 2(3): e0303. doi: 10.15275/cardioit.2015.0303
7. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я., Карпов Ю.А. Трехлетний опыт работы

регистра больных с острым коронарным синдромом в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях. Кардиологический вестник. 2012. 1: 5-9.

8. Бойцов С.А., Кривонос О.В., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И., Мясников А.О. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС. Часть 1. Менеджер здравоохранения. 2010. 5: 19-29.

9. Бойцов С.А., Кривонос О.В., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И., Мясников А.О. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС. Часть 2. Менеджер здравоохранения. 2010. 6: 14-19.

10. Посненкова О.М., Попова Ю.В., Гриднев В.И. Система клинических индикаторов для больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Кардио-ИТ 2016; 3(2): e0202. doi: 10.15275/cardioit.2016.0202

11. Попова Ю.В., Посненкова О.М., Гриднев В.И. Система клинических индикаторов для больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Кардио-ИТ 2016; 3(2): doi: 10.15275/cardioit.2016.0201 e0201.

12. Посненкова О.М., Коротин А.С., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я., Ощепкова Е.В. Выполнение рекомендованных лечебных мероприятий у больных с острым коронарным синдромом в 2014 году: отчет по данным федерального регистра. Кардио-ИТ 2015; 2(1): e0101. doi: 10.15275/cardioit.2015.0101

13. Коротин А.С., Попова Ю.В., Посненкова О.М. Динамика выполнения рекомендованных лечебных мероприятий у пациентов с острым коронарным синдромом в регионах Российской Федерации за 2014-2015 годы. Кардио-ИТ 2016; 3(2): e0204. DOI: 10.15275/cardioit.2016.0204

REFERENCES

1. Erlikh A.D. Changes of treatment of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome in clinical practice during recent several years (data from a series of the Russian RECORD registries). Kardiologiya. 2018; 12: 13-21. doi: 10.18087/cardio.2018.12.10189 (in Russian).
2. Erlikh A.D. How “real life” treatment of patients with ST-

elevation acute coronary syndrome has changed during recent several years (data from a series of the Russian RECORD registries). *Kardiologiya*. 2018; 58(7): 23–31. doi: 10.18087/cardio.2018.7.10140 (in Russian).

3. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of acute coronary syndromes "RECORD-3". Characteristics of patients and treatment during initial hospitalization. *Kardiologiya*. 2016. 56(4): 16–24. doi: 10.18565/cardio.2016.4.16–24 (in Russian).

4. Martsevich S.Yu., Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., Zagrebelnyy A.V., Fokina A.V., Daniels E.V. LIS-3 Register of the acute coronary syndrome: what has changed in a "portrait" of a patient and short-term outcomes of the disease compared to LIS-1 register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017; 13(1): 63–68. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-68 (in Russian).

5. Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D., Raff S.A., Porkhanov V.A. Analysis of data from Minoca patients based on comparison of total register of acute coronary syndrome in the Krasnodar Region with foreign registers. *Siberian Medical Journal*. 2018; 33(4): 38–43. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-38-43 (in Russian).

6. Duplyakov D.V., Khokhlunov S.M. Samara region experience in organization of emergency care system for patients with acute coronary syndrome. *Cardio-IT* 2015; 2(3): e0303. doi: 10.15275/cardioit.2015.0303 (in Russian).

7. Oshepkova E.V., Dmitriev V.A., Gridnev V.I., Dovgalevsky P.Ia., Karpov Yu.A. The Three-year experience of the Russian acute coronary syndrome registry in the some acute care hospitals. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2012. 1: 5–9. (in Russian).

8. Boitsov S.A., Krivonos O.V., Oshepkova E.V., Dmitriev V.A., Dovgalevsky P.Ya., Gridnev V.I., Myasnikov

A.O. Effectiveness of measures, directed on the reduction of mortality from vascular diseases, the data of monitoring by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation and the data from acute coronary syndrome registry. Part 1. *Manager of Health Care*. 2010. 5: 19–29. (in Russian).

9. Boitsov S.A., Krivonos O.V., Oshepkova E.V., Dmitriev V.A., Dovgalevsky P.Ya., Gridnev V.I., Myasnikov A.O. Effectiveness of measures, directed on the reduction of mortality from vascular diseases, the data of monitoring by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation and the data from acute coronary syndrome registry. Part 2. *Manager of Health Care*. 2010. 6: 14–19. (in Russian).

10. Posnenkova O.M., Popova Y.V., Gridnev V.I. System of clinical indicators for patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Cardio-IT* 2016; 3(2): e0202. doi: 10.15275/cardioit.2016.0202 (in Russian).

11. Popova Y.V., Posnenkova O.M., Gridnev V.I. System of clinical quality indicators for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Cardio-IT* 2016; 3(2): e0201. doi: 10.15275/cardioit.2016.0201 (in Russian).

12. Posnenkova O.M., Korotin A.S., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Dovgalevsky P.Ya., Oshepkova E.V. Performance of recommended treatment measures in patients with acute coronary syndrome in 2014: a report on the data from federal registry. *Cardio-IT* 2015; 2(1): e0101. doi: 10.15275/cardioit.2015.0101 (in Russian).

13. Korotin A.S., Popova Y.V., Posnenkova O.M. The dynamics of implementation of recommended remedial measures in patients with acute coronary syndrome in the regions of the Russian Federation in 2014–2015 years. *Cardio-IT* 2016; 3(2): e0204. doi: 10.15275/cardioit.2016.0204 (in Russian).

Для цитирования: Попова Ю.В., Посненкова О.М., Киселев А.Р., Сагайдак О.В., Ощепкова Е.В., Гринев В.И. Медицинская помощь больным острым коронарным синдромом в 2018 году: данные федерального регистра. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4): 32–46. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-32-46
To cite: Popova Yu.V., Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Sagaydak O.V., Oshchepkova E.V., Gridnev V.I. Clinical performance in patients with acute coronary syndrome in 2018: the national registry. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4): 32–46. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-32-46

КОММЕНТАРИЙ

ГЛАВНОГО СПЕЦИАЛИСТА-КАРДИОЛОГА КУЗБАССА С.А. МАКАРОВА К СТАТЬЕ «МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В 2018 ГОДУ: ДАННЫЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА»

Вопросы организации помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) в различных регионах России особенно актуальны при осуществлении задач национального проекта «Здравоохранение». В статье представлены результаты оценки качества выполнения ключевых лечебных мероприятий больным ОКС в 2018 г., которые получены на основе многоцентрового российского онлайн-регистра с автоматизированным анализом клинических данных. Авторами собран уникальный материал из 30 регионов Российской Федерации и 65 медицинских организаций, проведен анализ качества оказания медицинской помощи, что имеет важный научный и практический интерес. Особую значимость приобретает сравнение полученных результатов с данными других отечественных исследований.

Представленные результаты свидетельствуют о значительных различиях уровня оказания медицинской помощи между регионами России, особенно по

таким важным показателям, как летальность, выполнение тромболитической терапии и чрескожных коронарных вмешательств. В некоторых регионах, таких как Кемеровская область и Санкт-Петербург, результаты значительно отличаются от остальных. К сожалению, авторы только констатируют выявленные различия, не объясняя их. В настоящее время среди больных ОКС с подъемом ST для таких различий не существует методологических оснований, это противоречит национальным и европейским рекомендациям. Более того, по данным официальной статистики, в том числе мониторинга оказания помощи пациентам с ОКС, указанные субъекты РФ демонстрируют достаточно высокие показатели обеспеченности реперфузионными методами лечения.

Все это вызывает вопросы к дизайну исследования и методике анализа первичной информации. Надеемся, что в ближайшее время будет проведен анализ имеющихся противоречий.



УДК 616.127

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-47-58

ВЛИЯНИЕ МИЭКТОМИИ С ПЛАСТИКОЙ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА НА ТРЕХМЕРНУЮ МОДЕЛЬ КЛАПАНА И ОБСТРУКЦИЮ В ВЫВОДНОМ ОТДЕЛЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Е.Н. Павлюкова¹, А.Ф. Канев¹, Д.И. Лебедев², В.В. Евтушенко¹, А.В. Евтушенко², Р.С. Карпов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111а, Томск, Российская Федерация, 634012; ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В статье проанализировано влияние сочетанной миэктомии на трехмерную модель митрального клапана у больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель	Оценить влияние миэктомии с пластикой митрального клапана (МК) на трехмерную модель клапана у больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).
Материалы и методы	Исследованы 24 пациента с ГКМП и обструкцией в выводном отделе левого желудочка (ВОЛЖ) более 50 мм рт. ст. в покое, которым выполнены миэктомия с пластикой МК по методике А. Carpentier (n = 8), О. Alfieri (по типу «край в край», n = 7) и резекцией вторичных хорд по Р. Ferrazzi (n = 9). Всем пациентам до и в течение двух недель после сочетанной операции выполнены стандартная трансторакальная эхокардиография и чреспищеводная трехмерная визуализация МК в реальном масштабе времени с последующей трехмерной количественной реконструкцией МК и расчетом показателей фиброзного кольца (ФК), створок и аортально-митрального угла.
Результаты	Независимо от метода пластики МК наблюдалось снижение градиента обструкции в ВОЛЖ. Не выявлено различий в величине резидуального градиента обструкции между применяемыми методиками пластики. У больных ГКМП после миэктомии в сочетании с пластикой задней створки МК по А. Carpentier величина снижения обструкции в ВОЛЖ коррелировала с непланарным углом ($r = -0,83$; $p = 0,040$), индексом сферичности ($r = 0,83$; $p = 0,04$) и снижением скорости движения ФК ($r = 0,94$; $p = 0,005$). У пациентов после пластики МК по типу «край в край» (О. Alfieri) резидуальный градиент обструкции в ВОЛЖ связан с высотой ФК ($r = 0,90$; $p = 0,04$) и отношением этой высоты к комиссуральному диаметру ФК МК ($r = 0,90$; $p = 0,04$). После резекции вторичных хорд величина снижения градиента обструкции в ВОЛЖ коррелировала с индексом сферичности ($r = 0,77$; $p = 0,03$), переднелатерально-заднемедиальным диаметром ФК ($r = -0,72$; $p = 0,04$), углом передней ($r = -0,78$; $p = 0,02$) и задней ($r = -0,78$; $p = 0,02$) створок, отношением суммарной длины створок к переднезаднему диаметру ФК ($r = -0,83$; $p = 0,01$), площадью ($r = -0,76$; $p = 0,03$) и высотой ($r = -0,95$; $p = 0,00$) тентинга створок МК.
Заключение	Миэктомия в сочетании с пластикой МК является предпочтительным способом лечения пациентов с ГКМП. При оценке трех методов пластики МК не выявлено различий в резидуальных градиентах обструкции в ВОЛЖ. Наиболее физиологичными технологиями коррекции динамической обструкции ВОЛЖ следует считать методики по типу «край в край».
Ключевые слова	Гипертрофическая кардиомиопатия • Митральный клапан • Трехмерная модель митрального клапана • Сочетанная миэктомия • Пластика митрального клапана

Поступила в редакцию: 05.10.2020; поступила после доработки: 15.11.2020; принята к печати: 30.11.2020

Для корреспонденции: Елена Николаевна Павлюкова, pavluk@cardio-tomsk.ru; адрес: ул. Киевская, 111а, Томск, Россия, 634012

Corresponding author: Elena N. Pavlyukova, pavluk@cardio-tomsk.ru; address: 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

EFFECTS OF COMBINED MYECTOMY WITH MITRAL VALVE REPAIR ON
A THREE-DIMENSIONAL MITRAL VALVE MODEL AND LEFT VENTRICLE
OUTFLOW OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC
CARDIOMYOPATHY

E.N. Pavlyukova¹, A.F. Kanev¹, D.I. Lebedev², A.V. Evtushenko², V.V. Evtushenko¹, R.S. Karpov¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; ² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The article reports the existing evidence on the effects of combined myectomy with mitral valve repair on a three-dimensional model of the mitral valve in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

Aim	To assess the effects of combined myectomy with mitral valve repair on a three-dimensional model of the mitral valve in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy.
Methods	24 patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular outflow obstruction over 50 mm Hg at rest were recruited in a study. Eight patients underwent combined myectomy with mitral valve repair according to the Carpentier method. Seven patients underwent the Alfieri's edge-to-edge repair, and nine patients underwent secondary chordae resection using the Ferrazzi's technique. Before combined myectomy and two weeks after it, all patients underwent standard transthoracic echocardiography and real-time 3D transesophageal imaging of the mitral valve, followed by quantitative 3D reconstruction of the mitral valve and calculation of the annulus, the leaflets, and the aorto-mitral angle.
Results	Despite the selected mitral valve repair technique, we observed a decrease in the LVOT obstruction gradient. There were no differences in the residual obstruction gradient between the selected mitral valve repair technique. Patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy, who underwent combined myectomy and posterior mitral leaflet plasty valve according to the Carpentier approach, reported a correlation of a decrease in the LVOT obstruction with the non-planar angle ($r = -0.83$; $p = 0.040$), sphericity index ($r = 0.83$; $p = 0.04$) and a decrease in the velocity excursion of the annulus ($r = 0.94$; $p = 0.005$). Patients who underwent the Alfieri's edge-to-edge repair demonstrated that the residual LVOT obstruction gradient depended on the annulus height ($r = 0.90$; $p = 0.04$) and the ratio of this height to the commissural diameter of the annulus ($r = 0.90$; $p = 0.04$). After secondary chordae resection, a decrease in the LVOT obstruction gradient correlated with the sphericity index ($r = 0.77$; $p = 0.03$), the anterolateral-posteromedial annulus diameter ($r = -0.72$; $p = 0.04$), the anterior ($r = -0.78$; $p = 0.02$) and posterior ($r = -0.78$; $p = 0.02$) leaflets, the ratio of the total leaflet length to the anteroposterior diameter of the annulus ($r = -0.83$; $p = 0.01$), the area ($r = -0.76$; $p = 0.03$) and the mitral valve tenting height ($r = -0.95$; $p = 0.00$).
Conclusion	Combined myectomy with mitral valve repair is the method of choice in the treatment of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. The comparison of three mitral valve repair techniques did not reveal any differences in the residual LVOT obstruction gradient. However, the Alfieri's edge-to-edge repair may be considered as the most physiological technique to repair dynamic LVOT obstruction.
Keywords	Hypertrophic cardiomyopathy • Mitral valve • Three-dimensional model of the mitral valve • Combined myectomy with mitral valve repair

Received: 05.10.2020; received in revised form: 15.11.2020; accepted: 30.11.2020

Список сокращений

ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка	МК – митральный клапан
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия	ФК – фиброзное кольцо
ЛЖ – левый желудочек	ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Обструкция выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) играет важную роль в патофизиологии и развитии клинических проявлений гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Повышение градиента давления в ВОЛЖ обусловлено статическим (за счет утолщения межжелудочковой перегородки) и динамическим (переднесистолическим движением передней створки митрального клапана (МК) – Systolic Anterior Motion, SAM) компонентами [1]. Как известно, SAM-синдром способствует развитию митральной регургитации [1, 2].

Подходы к хирургической коррекции обструкции менялись по мере того, как эволюционировали представления о механизмах ее формирования. Поскольку первоначально в качестве основной причины повышения градиента давления рассматривали асимметричную гипертрофию базального сегмента межжелудочковой перегородки, с целью ее коррекции была предложена миэктомия [3]. Операция Mогrow продемонстрировала эффективность как в снижении градиента в ВОЛЖ, так и в устранении симптомов, и до сих пор является стандартом хирургической помощи данной категории больных [1].

В последующем во многом благодаря широкому внедрению в клиническую практику современных визуализирующих модальностей изменения аппарата МК, которые ранее считались у пациентов с ГКМП случайными и не имеющими клинического значения проявлениями, стали объектом пристального внимания ученых. Так, увеличение длины той или иной створки МК, превышающее два стандартных отклонения от медианы у здоровых лиц, у данной категории больных наблюдается в 30% случаев [4]. В последующем выявлены аномалии папиллярных мышц и хорд [5]. С признанием роли МК в развитии SAM-синдрома изменились подходы к ее лечению. Предложен ряд вмешательств, направленных на устранение влияния МК на повышение градиента давления в ВОЛЖ: от протезирования до пластики МК [4]. Все предложенные оперативные методы пластики МК показали удовлетворительную безопасности и высокую эффективность. Доказано, что сочетанная миэктомия в большей степени снижает градиент обструкции в ВОЛЖ по сравнению с изолированной операцией [6]. Однако не до конца изучено, какие изменения МК после сочетанной миэктомии способствуют большему снижению градиенту обструкции в ВОЛЖ у больных ГКМП.

Цель исследования – оценить влияние миэктомии с пластикой митрального клапана на трехмерную модель МК у больных обструктивной ГКМП.

Материал и методы

В анализ включены 24 пациента с обструктивной ГКМП. Критериями включения служили градиент в ВОЛЖ >50 мм рт. ст. в покое или после про-

бы Вальсальвы; симптомы сердечной недостаточности, соответствующие II–IV функциональному классу по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) на фоне адекватно подобранной медикаментозной терапии [7]. Критериями исключения были первичная патология аортального или митрального клапана, дилатация полости ЛЖ, фракция выброса ЛЖ $<50\%$, стенозы коронарных артерий $>50\%$ по данным коронарной ангиографии, отказ от хирургического вмешательства.

Пациенты случайным образом разделены на три группы в зависимости от типа вмешательства на МК: в первую группу вошли 8 пациентов, которым выполнена пластика МК по А. Carpentier [8]; вторую группу составили 7 пациентов, перенесших пластику МК по типу «край в край» О. Alfieri [9]; пациентам третьей группы ($n = 9$) проводили резекцию вторичных хорд по Р. Ferrazzi [10]. Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1. Пациенты трех групп не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, выраженности симптомов сердечной недостаточности, частоте приема препаратов.

От всех пациентов, включенных в исследование, получено информированное добровольное согласие на участие и выполнение сочетанной миэктомии. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 196 от 08.04.2020).

Всем пациентам до и в течение двух недель после вмешательства выполнены стандартная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), а также чреспищеводная трехмерная визуализация МК в реальном масштабе времени с последующей трехмерной количественной реконструкцией. ЭхоКГ проведена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE Healthcare, США), с использованием датчиков M5S и 6VT-D. Протокол стандартной ЭхоКГ включал проведение исследования в двухмерном режиме из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне фиброзного кольца (ФК) МК, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ, а также апикальных позиций на уровне двух и четырех камер и по длинной оси ЛЖ. Из апикального доступа на уровне двух и четырех камер оценивали конечные систолический и диастолический объемы, фракцию выброса ЛЖ и объем левого предсердия (по методу Simpson) [11]. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали согласно рекомендациям. Критерием гипертрофии ЛЖ считали значение индексированной массы миокарда ЛЖ 95 г/м² и более у женщин и 115 г/м² и более у мужчин [11]. Степень нарушения диастолической функции ЛЖ оценивали в соответствии с рекомендациями [12]. Максимальный и средний градиенты давления в ВОЛЖ определяли из апикальной позиции на уровне пяти камер с помощью постоянного доплерографического режима [1]. Степень митральной регургитации исследовали методом PISA согласно рекомендациям [13].

Трехмерная визуализация сердца в реальном масштабе времени выполнена с максимальной визуализацией ВОЛЖ, митрального, аортального клапанов и восходящего отдела аорты [14]. Трехмерная реконструкция МК с последующим количественным анализом проведена в режиме офлайн с применением опции Valve в программе Echopac (версия 202). Определяли конечный диастолический и систолический кадр, на котором выравнивали многоплоскостные проекции МК, размещали референтные точки ФК МК. После компьютерной обработки автоматически формировалась трехмерная модель МК, вычислялись показатели фиброзного кольца и створок МК, их динамические характеристики и угол между ФК аортального и митрального клапанов (табл. 2). До вмешательства пациенты трех групп не отличались по показателям геометрии ФК, створок МК, а также динамическим критериям.

Статистический анализ

Для проверки нормальности распределения использован критерий Шапиро – Уилка. Поскольку нулевую гипотезу пришлось отвергнуть, для статистической обработки применяли непараметрические критерии. Критерии Манна – Уитни (t-test) и Краскела – Уоллиса (ANOVA) использованы для выявления различий между исследованными группами по количественным признакам, критерий Спирмена – для поиска корреляционных связей. Для оценки различий показателей, оцениваемых в

динамике, применяли непараметрический критерий Уилкоксона. Для выявления различий по показателям, представленным в номинативной шкале, использован хи-квадрат (критерий Пирсона). Результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости р принимался равным 0,05.

Результаты

Данные стандартной трансторакальной ЭхоКГ после операции представлены в табл. 3.

Во всех группах после вмешательства наблюдалось закономерное уменьшение толщины межжелудочковой перегородки и индексированной массы миокарда ЛЖ. Увеличение КСО наблюдалось только у пациентов с пластикой МК по типу «край в край» (O. Alfieri) Толщина задней стенки, конечный диастолический ЛЖ, объем левого предсердия, типы диастолической дисфункции ЛЖ значимо не менялись во время оперативного вмешательства. У всех пациентов с ГКМП, независимо от методики пластики МК, наблюдалось выраженное снижение максимального и среднего градиентов давления в ВОЛЖ. Не выявлено различий в величине резидуального градиента обструкции между применяемыми методиками пластики МК. Объем митральной регургитации снижался у всех пациентов с ГКМП.

Показатели трехмерной количественной реконструкции МК после сочетанной миэктомии представлены в табл. 4.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных гипертрофической кардиомиопатией
Table 1. Clinical characteristics of patients with hypertrophic cardiomyopathy

Показатель / Parameter	Подгруппы больных ГКМП, разделенные по пластике МК / Subgroups of patients with HCM depending on the MV repair technique			p
	A. Carpentier, n = 8 Me (Q1–Q3)	O. Alfieri, n = 7 Me (Q1–Q3)	P. Ferrazzi, n = 9 Me (Q1–Q3)	
Мужчины / Men, n (%)	3 (37,5)	3 (42,9)	3 (33,3)	0,93
Возраст, г / Age, years	46,5 (42,0–63,5)	57,0 (53,0–62,0)	61,0 (60,0–68,0)	0,70
Индекс массы тела, см/кг ² / Body mass index, sm/kg ²	30,5 (26,2–36,8)	29,3 (26,2–36,8)	30,5 (27,7–33,1)	0,90
Площадь поверхности тела, м ² / Body surface area, m ²	2,0 (1,9–2,1)	1,9 (1,8–2,0)	1,9 (1,8–2,0)	0,39
ЧСС, уд/мин / HR, bpm	66,0 (52,0–69,0)	61,0 (58,0–65,0)	62,0 (60,0–68,0)	0,69
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	140 (130–140)	138 (126–140)	130 (130–140)	0,71
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	80 (80–90)	78 (67–80)	80 (78–82)	0,16
Функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA / NYHA class, n (%):				
II	4 (50,0)	3 (42,9)	3 (33,3)	0,76
III	3 (37,5)	3 (42,9)	6 (66,7)	
IV	1 (12,5)	1 (14,3)	0	
Прием β-адреноблокаторов / Beta – blockers, n (%)	4 (50,0)	5 (71,4)	5 (55,6)	0,69
Прием диуретиков / Diuretics, n (%)	3 (37,5)	3 (42,9)	1 (11,1)	0,31
Прием блокаторов РААС / RAAS blockers, n (%)	2 (25,0)	4 (57,1)	4 (44,4)	0,44

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ДАД – диастолическое артериальное давление; МК – митральный клапан; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.
Note: DBP – diastolic blood pressure; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; HR – heart rate; MV – mitral valve; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; SBP – systolic blood pressure.

Таблица 2. Показатели фиброзного кольца, створок митрального клапана и аортально-митральный угол у больных ГКМП до сочетанной миэктомии**Table 2.** Mitral annulus, mitral leaflets and aorto-mitral angle in patients with HCM before combined myectomy

Показатель / Parameters indexed by body area	Подгруппы больных ГКМП, разделенные по технике МК / Subgroups of patients with HCM depending on the MV repair technique			P
	A. Carpentier, n = 8 Me (Q1–Q3)	O. Alfieri, n = 7 Me (Q1–Q3)	P. Ferrazzi, n = 9 Me (Q1–Q3)	
Переднезадний диаметр, см/м ² / A-P diameter, cm/m ²	1,65 (1,46–2,06)	1,68 (1,50–1,94)	1,52 (1,29–1,67)	0,47
Переднелатеральный-заднемедиальный диаметр, см/м ² / PM-AL diameter, cm/m ²	1,72 (1,61–2,17)	1,85 (1,65–1,96)	1,72 (1,65–2,05)	0,99
Индекс сферичности ФК МК, усл. ед. / Sphericity index, c.u.	0,93 (0,82–1,00)	0,90 (0,70–1,00)	0,80 (0,70–0,90)	0,35
Коммиссуральный диаметр, см/м ² / Commissural diameter, cm/m ²	1,69 (1,59–2,12)	1,77 (1,68–1,79)	1,70 (1,60–1,97)	1,00
Интертригональное расстояние, см/м ² / Inter-trigonal distance, cm/m ²	1,20 (1,15–1,27)	1,39 (1,35–1,43)	1,31 (1,14–1,54)	0,36
Периметр кольца, см/м ² / Annulus perimeter, cm/m ²	5,89 (5,60–6,79)	6,56 (5,90–6,63)	5,57 (5,26–6,50)	0,75
Площадь кольца (2D), см ² / Annulus area (2D), cm ²	4,85 (4,18–6,47)	5,35 (4,22–6,09)	4,24 (3,52–5,63)	0,51
Площадь кольца (3D), см/м ² / Annulus area (3D), cm/m ²	5,39 (4,29–6,83)	5,91 (4,57–6,60)	4,73 (4,06–6,16)	0,76
Высота кольца, мм/м ² / Annulus height, mm/m ²	3,83 (3,76–3,91)	3,62 (3,59–4,35)	4,14 (3,63–4,19)	0,64
Отношение высоты к коммиссуральному диаметру, усл. ед. / The ratio of height to commissural diameter, c.u.	2,2 (2,0–2,5)	2,1 (1,9–2,4)	2,3 (2,0–2,7)	0,94
Непланарный угол / Non-planar angle	154,4 (141,5–167,4)	140,5 (133,0–145,0)	148,5 (138,0–162,0)	0,20
Аортально-митральный угол / Aorto-mitral angle, °	137,5 (121,7–153,9)	145,0 (131,0–146,0)	137,0 (125,0–144,5)	0,59
Длина передней створки МК, см/м ² / Anterior leaflet length, cm/m ²	1,11 (1,00–1,35)	1,40 (0,95–1,50)	1,05 (0,81–1,25)	0,55
Длина задней створки МК, см/м ² / Posterior leaflet length, cm/m ²	0,88 (0,87–0,90)	1,00 (0,93–1,21)	0,96 (0,79–1,07)	0,62
Отношение длины передней створки к длине задней, усл. ед. / The ratio of the anterior leaflet length to the posterior leaflet length, c.u.	1,18 (1,13–1,56)	1,13 (1,10–1,15)	1,26 (0,87–1,67)	0,88
Общая длина створок, см/м ² / the total leaflet lengths, cm/m ²	2,21 (1,88–3,04)	2,43 (1,95–2,61)	1,94 (1,68–2,10)	0,34
Отношение суммы длин створок к переднезаднему диаметру, усл. ед. / The ratio of the total leaflet lengths to the A-P diameter, c.u.	1,24 (1,23–1,61)	1,44 (1,30–1,52)	1,33 (1,23–1,43)	0,51
Площадь передней створки, см/м ² / Anterior leaflet area, cm/m ²	2,96 (2,56–4,86)	3,03 (2,72–3,45)	2,74 (2,40–3,41)	0,70
Площадь задней створки, см/м ² / Posterior leaflet area, cm/m ²	3,64 (3,10–4,58)	3,40 (3,35–4,98)	3,63 (2,88–4,04)	0,75
Отношение площади передней створки к площади задней, усл. ед. / The ratio of the anterior leaflet area to the posterior leaflet area, c.u.	0,84 (0,81–1,06)	0,70 (0,61–0,81)	0,81 (0,75–0,90)	0,11
Общая площадь створок, см ² /м ² / Total leaflet area, cm ² /m ²	6,59 (5,66–9,44)	6,85 (6,07–8,01)	6,49 (5,28–7,59)	0,73
Отношение общей площади створок к площади кольца (3D), усл. ед. / The ratio of the total leaflet area to the annulus area (3D), c.u.	1,35 (1,24–1,43)	1,33 (1,16–1,42)	1,26 (1,16–1,34)	0,72
Угол передней створки / Anterior leaflet angle, °	28,0 (26,0–31,0)	40,0 (33,0–43,0)	35,0 (28,0–43,0)	0,38
Угол задней створки / Posterior leaflet angle, °	35,0 (33,0–36,0)	48,0 (40,0–52,0)	41,0 (32,0–51,5)	0,09
Передняя длина линии смыкания створок (3D), см/м ² / Anterior coaptation length (3D), cm/m ²	2,14 (1,93–2,72)	2,12 (1,68–2,49)	1,90 (1,74–2,04)	0,25
Задняя длина линии смыкания створок (3D), см/м ² / Posterior coaptation length (3D), cm/m ²	2,14 (1,92–2,46)	2,12 (1,68–2,41)	1,89 (1,58–2,09)	0,48
Высота тентинга, мм/м ² / Tenting height, mm/m ²	6,46 (5,26–7,68)	6,98 (5,71–8,10)	5,55 (4,64–7,17)	0,42
Площадь тентинга, см/м ² / Tenting area, cm/m ²	1,36 (0,86–1,43)	1,35 (0,99–1,43)	0,95 (0,75–1,30)	0,46
Объем тентинга, мл/м ² / Tenting volume, ml/m ²	1,26 (0,61–1,47)	1,26 (1,18–2,29)	1,12 (0,96–1,65)	0,40
Смещение кольца МК, мм / Mitral annulus excursion, mm	6,6 (5,1–8,2)	6,8 (5,0–8,5)	5,6 (4,0–6,6)	0,40
Максимальная скорость смещения кольца МК, мм/с / Max mitral annular plane velocity, mm/s	50,6 (43,7–70,5)	46,6 (38,6–59,9)	41,1 (31,4–48,2)	0,28
Фракция объема тентинга / Tenting volume fraction, %	47,0 (36,3–84,7)	41,7 (37,4–44,1)	33,5 (31,5–40,9)	0,23
Фракция площади кольца (2D) / 2D annular area fraction, %	3,6 (1,5–11,4)	4,1 (0,6–5,8)	2,0 (1,5–3,7)	0,56

Примечание: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; МК – митральный клапан; ФК – фиброзное кольцо.

Note: AL-PM – anterolateral-posteromedial; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; MV – mitral valve, A-P – anterior-posterior.

Таблица 3. Изменения внутрисердечной гемодинамики, градиента обструкции в ВОЛЖ, объема митральной регургитации после сочетанной миэктомии у больных ГКМП**Table 3.** Changes in parameters of intracardiac hemodynamics, LVOT obstruction gradient, and mitral regurgitation after combined myectomy in patients with HCM

Показатель / Parameter	Срок исследования / study duration	Подгруппы больных ГКМП, разделенные по технике МК / Subgroups of patients with HCM depending on the MV repair technique			p
		A. Carpentier, n = 8 Me (Q1–Q3)	O. Alfieri, n = 7 Me (Q1–Q3)	P. Ferrazzi, n = 9 Me (Q1–Q3)	
Межжелудочковая перегородка, мм / Interventricular septum, mm	До / Before	18,5 (16,0–22,5)	22,0 (20,0–23,0)	19,0 (17,0–21,0)	0,49
	После сочетанной миэктомии / After combined myectomy	15,0 (13,0–15,0)***	16,0 (15,0–18,0)**	12,0 (10,0–13,0)*	0,06
Задняя стенка левого желудочка, мм / Left ventricular posterior wall, mm	До / Before	14,5 (13,0–15,5)	15,0 (13,0–16,0)	12,0 (11,0–14,0)	0,28
	После сочетанной миэктомии / After combined myectomy	11,0 (11,0–12,0)	13,6 (13,0–14,0)	13,0 (10,0–13,0)	0,45
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ² / LV myocardial mass index, g/m ²	До / Before	192,9 (163,2–212,2)	151,6 (145,4–217,9)	136,5 (121,9–185,8)	0,15
	После сочетанной миэктомии / After combined myectomy	115,5 (106,5–133,5)***	138,0 (129,0–164,0)***	111,5 (77,0–146,0)**	0,10
Конечный диастолический объем, мл / End-diastolic volume, mL	До / Before	115,5 (101,0–122,0)	73,0 (53,0–94,0)*	62,0 (54,0–68,0)*	0,001
	После сочетанной миэктомии / After combined myectomy	113,0 (85,0–130,0)	96,0 (82,0–103,0)	64,0 (54,0–104,0)	0,16
Конечный систолический объем, мл / End-systolic volume, mL	До / Before	20,0 (16,0–26,0)	15,0 (9,0–22,0)	13,0 (8,0–16,0)*	0,03
	После сочетанной миэктомии / After combined myectomy	27,5 (21,0–46,0)**	30,0 (19,0–35,0)	16,0 (15,0–35,0)	0,48
Фракция выброса ЛЖ / LVEF, %	До / Before	83,0 (75,5–83,6)	73,0 (70,0–86,0)	77,0 (73,0–87,0)	0,77
	После сочетанной миэктомии / After combined myectomy	71,5 (65,0–78,0)*	66,0 (62,0–77,0)*	67,0 (63,0–75,0)	0,82
Объем левого предсердия, мл/м ² / Left atrial volume, mL/m ²	До / Before	67,7 (54,0–145,0)	53,5 (42,6–62,9)	55,7 (45,3–60,6)	0,12
	После сочетанной миэктомии / After combined myectomy	55,9 (50,0–65,0)	62,2 (45,3–64,6)	38,0 (31,0–58,0)	0,26
Тип диастолической дисфункции ЛЖ / Type of diastolic LV dysfunction, n (%):					
I II III	До / Before	5 (62,5) 2 (25,0) 0	6 (85,7) 1 (14,3) 0	6 (66,7) 2 (22,2) 1 (11,1)	0,60
I II III	После сочетанной миэктомии / After combined myectomy	3 (37,5) 4 (50,0) 0	4 (57,1) 3 (42,9) 0	5 (55,6) 1 (11,1) 1 (11,1)	0,87
Степень митральной регургитации / Mitral regurgitation grade, n (%):					
I II III	До / Before	2 (25,0) 1 (12,5) 2 (25,0)	3 (42,9) 2 (28,6) 0	7 (77,8) 1 (11,1) 0	0,79
I II III	После сочетанной миэктомии / After combined myectomy	3 (37,5) 1 (12,5) 0	2 (28,6) 1 (14,3) 0	2 (22,2) 0 0	0,35
Объем митральной регургитации, мл / Mitral regurgitant volume, mL	До / Before	20,0 (7,0–38,0)	18,0 (11,0–24,0)	20,0 (10,0–20,0)	0,99
	После сочетанной миэктомии / After combined myectomy	10,5 (0,0–13,0)**	0 (0,0–11,0)*	0,0 (0,0–13,5)**	0,30
Максимальный градиент в ВОЛЖ, мм рт. ст. / Max LVOT gradient, mm Hg	До / Before	81,7 (74,5–84,7)	65,0 (47,9–85,7)	67,4 (54,3–74,6)	0,14
	После сочетанной миэктомии / After combined myectomy	8,9 (4,0–12,0)***	10,8 (8,5–12,0)***	8,9 (7,3–11,9)***	0,71
Средний градиент в ВОЛЖ, мм рт. ст. / mean LVOT gradient, mm Hg	До / Before	35,2 (33,1–41,1)	31,4 (16,8–45,7)	27,3 (17,5–32,6)	0,28
	После сочетанной миэктомии / After combined myectomy	4,6 (1,4–7,8)***	4,8 (3,8–5,3)***	4,2 (4,0–5,4)***	0,91

Примечание: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ по сравнению до операционным периодом; ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ЛЖ – левый желудочек; МК – митральный клапан.

Note: *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$ in comparison with the preoperative values; HCM – hypertrophic cardiomyopathy; LV – left ventricle; LVEF – left ventricular ejection fraction, LVOT – left ventricle outflow tract; MV – mitral valve.

Таблица 4. Показатели трехмерной реконструкции МК у больных ГКМП в раннем периоде после сочетанной митэктомии
Table 4. 3D reconstruction of the mitral valve in HCM patients after combined myectomy in the early postoperative period

Показатель / Parameters indexed by body area	Подгруппы больных ГКМП, разделенные по пластике МК / Subgroups of patients with HCM depending on the MV repair technique			P
	A. Carpentier, n = 8 Me (Q1–Q3)	O. Alfieri, n = 7 Me (Q1–Q3)	P. Ferrazzi, n = 9 Me (Q1–Q3)	
Переднезадний диаметр, см/м ² / A-P diameter, cm/m ²	1,57 (1,28–1,75)	1,84 (1,68–2,17)	1,68 (1,56–1,76)	0,09
Переднелатеральный-заднемедиальный диаметр, см/м ² / PM-AL diameter, cm/m ²	1,72 (1,47–2,12)	2,15 (1,87–2,37)	1,96 (1,89–2,05)	0,14
Индекс сферичности ФК МК, усл. ед. / Sphericity index, c.u.	0,82 (0,80–0,95)	0,85 (0,80–0,90)	0,90 (0,80–0,90)	1,00
Комиссуральный диаметр, см/м ² / Commissural diameter, cm/m ²	1,56 (1,34–2,07)*	2,10 (1,87–2,20)	1,82 (1,79–1,93)	0,049
Интертригональное расстояние, см/м ² / Inter-trigonal distance, cm/m ²	1,15 (1,01–1,20)*	1,44 (1,21–1,74)	1,39 (1,25–1,46)	0,02
Периметр кольца, см/м ² / Annulus perimeter, cm/m ²	5,67 (4,78–6,35)	7,01 (5,56–7,35)	6,09 (5,87–6,39)	0,08
Площадь кольца (2D), см ² / Annulus area (2D), cm ²	4,72 (3,28–5,53)	6,51 (4,56–7,01)	5,09 (4,50–5,68)	0,05
Площадь кольца (3D), см/м ² / Annulus area (3D), cm/m ²	5,19 (3,52–5,78)	6,85 (4,93–7,52)	5,38 (4,83–6,11)	0,06
Высота кольца, мм/м ² / Annulus height, mm/m ²	2,79 (2,66–3,59)	3,92 (3,01–5,01)	3,54 (2,11–4,23)	0,41
Отношение высоты к комиссуральному диаметру, усл. ед. / The ratio of height to commissural diameter, c.u.	1,76 (1,44–2,16)	1,89 (1,37–2,53)	2,24 (1,16–2,57)	0,92
Непланарный угол / Non-planar angle	156,3 (153,0–161,0)	149,0 (135,0–160,0)	151,0 (141,0–165,0)	0,44
Аортально-митральный угол / Aorto-mitral angle, °	139,0 (129,4–146,0)	141,0 (131,0–150,0)	141,5 (136,5–149,0)	0,64
Длина передней створки МК, см/м ² / Anterior leaflet length, cm/m ²	1,06 (1,01–1,13)	1,40 (1,21–1,50)	1,23 (1,14–1,30)	0,05
Длина задней створки МК, см/м ² / Posterior leaflet length, cm/m ²	0,74 (0,72–0,75)*	1,19 (0,93–1,33)	0,81 (0,77–0,85)*	0,005
Отношение длины передней створки к длине задней, усл. ед. / The ratio of the anterior leaflet length to the posterior leaflet length, c.u.	1,43 (1,40–1,50)*	1,23 (1,19–1,29)	1,45 (1,36–1,59)*	0,01
Общая длина створок, см/м ² / the total leaflet lengths, cm/m ²	1,80 (1,72–1,89)*	2,64 (2,14–2,85)	2,07 (1,95–2,15)	0,02
Отношение суммы длин створок к переднезаднему диаметру, усл. ед. / The ratio of the total leaflet lengths to the A-P diameter, c.u.	1,38 (1,26–1,38)	1,31 (1,24–1,49)	1,18 (1,15–1,26)	0,12
Площадь передней створки, см/м ² / Anterior leaflet area, cm/m ²	2,57 (1,87–5,50)	3,59 (2,86–4,57)	2,81 (2,41–3,41)	0,45
Площадь задней створки, см/м ² / Posterior leaflet area, cm/m ²	2,36 (2,11–3,41)*	4,60 (3,03–5,63)	3,53 (2,73–3,89)	0,01
Отношение площади передней створки к площади задней, усл. ед. / The ratio of the anterior leaflet area to the posterior leaflet area, c.u.	1,11 (0,89–1,63)*	0,77 (0,72–1,02)	0,84 (0,77–1,04)	0,03
Общая площадь створок, см ² /м ² / Total leaflet area, cm ² /m ²	4,89 (3,98–8,91)	8,68 (5,66–9,97)	6,34 (5,51–7,24)	0,17
Отношение общей площади створок к площади кольца (3D), усл. ед. / The ratio of the total leaflet area to the annulus area (3D), c.u.	1,30 (1,18–1,54)	1,19 (1,12–1,32)	1,15 (1,11–1,24)	0,34
Угол передней створки / Anterior leaflet angle, °	28,0 (19,0–31,0)	32,5 (29,0–39,0)	22,0 (17,0–30,0)	0,09
Угол задней створки / Posterior leaflet angle, °	45,0 (38,0–48,0)	45,5 (36,0–51,0)	32,5 (31,5–42,5)	0,21
Передняя длина линии смыкания створок (3D), см/м ² / Anterior coaptation length (3D), cm/m ²	1,72 (1,56–3,04)	2,45 (2,13–2,67)	1,89 (1,65–2,13)	0,22
Задняя длина линии смыкания створок (3D), см/м ² / Posterior coaptation length (3D), cm/m ²	1,72 (1,56–2,69)	2,32 (2,03–2,62)	1,89 (1,65–2,13)	0,19
Высота тентинга, мм/м ² / Tenting height, mm/m ²	5,29 (4,31–6,09)	6,79 (6,13–9,50)	4,03 (3,77–5,39)*	0,01
Площадь тентинга, см/м ² / Tenting area, cm/m ²	0,74 (0,70–0,92)*	1,48 (1,22–1,77)	0,87 (0,70–1,02)*	0,009
Объем тентинга, мл/м ² / Tenting volume, ml/m ²	0,74 (0,31–0,98)*	1,99 (1,25–2,30)	1,12 (0,83–1,67)	0,02
Смещение кольца МК, мм / Mitral annulus excursion, mm	5,45 (4,18–8,30)	7,20 (5,70–7,90)	6,00 (3,10–6,95)	0,45
Максимальная скорость смещения кольца МК, мм/с / Max mitral annular plane velocity, mm/s	47,65 (29,27–53,95)	40,60 (34,00–50,70)	34,50 (26,75–40,85)	0,19
Фракция объема тентинга / Tenting volume fraction, %	44,7 (41,9–46,7)	38,50 (22,30–50,60)	44,65 (25,50–52,30)	0,96
Фракция площади кольца (2D) / 2D annular area fraction, %	5,20 (3,15–6,15)	4,20 (1,60–12,30)	4,60 (2,60–6,00)	0,86

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с пациентами после пластики МК по типу «край в край» (О. Alfieri); ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; МК – митральный клапан; ФК – фиброзное кольцо.

Note: * $p < 0.05$ in relation to patients after MV plastic by “Edge-to-Edge” (O. Alfieri); HCM – hypertrophic cardiomyopathy; MV – mitral valve; PM-AL – anterolateral-posteromedial.

В группе пациентов, которым проведен слайдинг задней створки, наблюдалось закономерное уменьшение площади задней створки МК ($p = 0,03$), сопровождавшееся увеличением отношения площадей створок ($p = 0,01$). В группе пациентов, прооперированных по методике О. Alfieri, выявлено уменьшение угла передней створки ($p = 0,04$), отношения суммарной длины створок к переднезаднему диаметру ФК ($p = 0,04$), а также общей площади створок к площади ФК МК ($p = 0,04$). После резекции вторичных хорд геометрия МК характеризовалась уменьшением угла ($p = 0,04$) и увеличением длины передней створки МК ($p = 0,03$), а также уменьшением высоты тентинга створок МК ($p = 0,049$). Группа пациентов, которым выполнена пластика по типу «край в край», отличалась большими длиной передней створки, отношением длины передней створки к задней и площадью тентинга створок МК. Кроме того, в этой группе, по сравнению с пациентами после пластики по А. Carpentier, наблюдалось увеличение комиссурального диаметра, интертригонального расстояния, суммарной длины створок, площади задней створки, отношения площадей створок и объема тентинга. От пациентов, перенесших резекцию вторичных хорд, больных данной группы отличала большая высота тентинга створок.

После пластики задней створки МК по методике А. Carpentier величина резидуального градиента давления в ВОЛЖ ($r = 0,83$; $p = 0,04$), а также степень его относительного снижения ($r = -0,83$; $p = 0,04$) коррелировали с величиной непланарного угла. Кроме того, с величиной абсолютного снижения градиента коррелировало значение индекса сферичности ФК МК ($r = 0,83$; $p = 0,04$). Снижение скорости движения ФК в систолу было взаимосвязано со степенью абсолютного снижения величины обструкции ВОЛЖ ($r = 0,94$; $p = 0,005$).

У пациентов, которым проведена пластика МК по методике О. Alfieri, резидуальный градиент обструкции в ВОЛЖ коррелировал с высотой ФК МК ($r = 0,90$; $p = 0,04$), а также отношением этой высоты к комиссуральному диаметру ФК МК ($r = 0,90$; $p = 0,04$). Относительное изменение градиента обструкции в ВОЛЖ коррелировало с величиной аортально-митрального угла ($r = 0,83$; $p = 0,04$). После резекции вторичных хорд абсолютная величина снижения градиента обструкции в ВОЛЖ коррелировала с индексом сферичности ($r = 0,77$; $p = 0,03$), переднелатерально-заднемедиальным диаметром ФК ($r = -0,72$; $p = 0,04$), углом передней ($r = -0,78$; $p = 0,02$) и задней ($r = -0,78$; $p = 0,02$) створок, отношением суммарной длины створок к переднезаднему диаметру ФК ($r = -0,83$; $p = 0,01$), площадью ($r = -0,76$; $p = 0,03$) и высотой ($r = -0,95$; $p = 0,00$) тентинга створок.

Площадь задней створки МК после пластики по А. Carpentier коррелировала со следующими показателями трехмерной модели МК: переднезадним ($r = 0,88$; $p = 0,01$) и переднелатерально-заднемедиальным ($r = 0,78$; $p = 0,04$) диаметрами, периметром ($r = 0,78$; $p = 0,04$) и площадью ($r = 0,96$; $p = 0,0005$) ФК, длиной смыкания створок МК ($r = 0,99$; $p = 0,00002$).

Выявлена связь абсолютного изменения площади задней створки МК с непланарным углом ФК ($r = -0,78$; $p = 0,04$), углом передней створки ($r = -0,90$; $p = 0,04$), площадью ($r = -0,90$; $p = 0,04$) и фракцией площади тентинга створок МК ($r = -0,89$; $p = 0,007$).

Величина угла передней створки МК после пластики по методике О. Alfieri была связана с углом задней створки ($r = 0,93$; $p = 0,008$) и высотой тентинга створок ($r = 0,94$; $p = 0,005$). Изменение угла передней створки после вмешательства коррелировало с комиссуральным диаметром ФК ($r = 0,90$; $p = 0,04$), углом между ФК митрального и аортального клапанов ($r = 0,90$; $p = 0,04$) и фракцией объема тентинга створок ($r = 0,90$; $p = 0,04$).

После пластики МК путем резекции вторичных хорд угол передней створки коррелировал с длиной задней створки ($r = 0,80$; $p = 0,01$), высотой тентинга ($r = 0,85$; $p = 0,003$), индексом сферичности ($r = -0,84$; $p = 0,004$) и скоростью смещения ФК МК в систолу ($r = 0,71$; $p = 0,03$).

Обсуждение

Показателем, который статистически значимо менялся во время пластики задней створки по А. Carpentier, была площадь указанной створки. За счет этого отмечалась тенденция к снижению общей площади створок. Можно предположить, что в данном случае это и явилось причиной более эффективного снижения градиента обструкции в ВОЛЖ.

При пластике МК по типу «край в край» наблюдалось уменьшение угла передней створки, которое сопровождалось снижением отношения длины створок к переднезаднему диаметру и площади створок к площади ФК МК. Если более острый угол передней створки можно объяснить изменением ориентации створки вследствие наложения шва по О. Alfieri, приводящей к смещению точки коаптации кзади, то изменения указанных выше отношений трактовать сложнее. Несмотря на то что значимых различий между площадями створок до и после операции не отмечено, средние значения этих параметров имели тенденцию к увеличению, при этом площадь створок увеличивалась в большей степени. Наблюдаемое изменение со стороны створок МК может быть связано с включением шовного материала

при расчете площади во время построения 3D-модели, хотя однозначно прокомментировать природу обнаруженного явления в настоящее время затруднительно.

У пациентов, которым проводилась резекция хорд, отмечалось уменьшение угла передней створки МК и относительное увеличение ее длины после вмешательства. Показано, что отсечение рестриктивных хорд нормализует геометрию МК при ГКМП [10], что, вероятно, и наблюдалось в данном случае. Относительное удлинение передней створки может быть следствием ее «расправления» после устранения влияния хорд. Этот факт, по нашему мнению, еще раз подтверждает негативное влияние хорд на пространственную геометрию створок МК, а также более эффективное восстановление пространственной геометрии МК резекцией вторичных хорд по сравнению с пластикой МК по О. Alfieri и А. Carpentier. Отсутствие различий в резидуальных градиентах обструкции в ВОЛЖ при трех методиках пластики МК свидетельствует о том, что способ коррекции динамического компонента обструкции при ГКМП не имеет значения.

Полученные результаты согласуются с данными литературы [6]. При этом мы впервые показали влияние резекции вторичных хорд на пространственную модель МК при ГКМП. Впервые описана связь угла передней створки после резекции вторичных хорд с абсолютным изменением градиента обструкции в ВОЛЖ. Кроме того, величина угла передней створки после резекции вторичных хорд коррелировала с индексом сферичности ФК, высотой и объемом тентинга, которые, в свою очередь, связаны с резидуальной обструкцией и величиной градиента давления в ВОЛЖ.

Уменьшение площади задней створки, наблюдаемое после пластики МК по А. Carpentier, не коррелировало с градиентом обструкции в ВОЛЖ. Однако выявлены взаимосвязи уменьшения площади задней створки с диаметром, периметром, площадью и непланарным углом ФК. Величина непланарного угла, в свою очередь, коррелировала с резидуальным градиентом обструкции в ВОЛЖ и величиной уменьшения обструкции в ВОЛЖ. При пластике МК по типу «край в край» механизм снижения обструкции в ВОЛЖ был аналогичным. Угол передней створки коррелировал с аортально-митральным углом, который, со своей стороны, был связан с резидуальным градиентом обструкции в ВОЛЖ.

Полученные данные позволяют считать, что миектомия в сочетании с пластикой митрального клапана меняет пространственную геометрию митрального клапана, обуславливая тем самым устранение градиента обструкции в ВОЛЖ.

Заключение

Миектомия в сочетании с пластикой МК, вне зависимости от методики последней, приводит к изменению пространственной геометрии митрального аннулопапиллярного континуума, его взаимодействия с межжелудочковой перегородкой и снижению градиента обструкции в ВОЛЖ в раннем послеоперационном периоде. После миектомии в сочетании с пластикой задней створки МК по методике А. Carpentier величина снижения градиента обструкции в ВОЛЖ связана с непланарным углом, индексом сферичности ЛЖ и снижением скорости движения ФК. При пластике МК по типу «край в край» (О. Alfieri, 1995) резидуальный градиент обструкции в ВОЛЖ коррелирует с высотой ФК и отношением этой высоты к комиссуральному диаметру ФК МК. После резекции вторичных хорд передней створки МК методом Р. Ferazzi (2015) степень снижения градиента обструкции в ВОЛЖ взаимосвязана с индексом сферичности, переднелатерально-заднемедиальным диаметром ФК, углом передней и задней створки, отношением суммарной длины створок к передне-заднему диаметру ФК, площадью и высотой тентинга створок МК.

Различий в резидуальных градиентах обструкции в ВОЛЖ при трех способах пластики МК не выявлено. Наиболее физиологичными технологиями коррекции динамической обструкции ВОЛЖ следует считать методики О. Alfieri и Р. Ferazzi, которые не влияют на кинетику фиброзного кольца митрального клапана.

Конфликт интересов

Е.Н. Павлюкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ф. Канев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.И. Лебедев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Евтушенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Евтушенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Карпов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в соответствии с планом НИИ кардиологии Томского НИМЦ по прикладной теме «Разработка высоких технологий хирургического лечения сердечной недостаточности и периоперационной защиты органов-мишеней» (№ АААА-А20-120041090009-2 от 10.04.2020), а также в соответствии с планом НИИ КПССЗ по ПНИ «Сравнительный анализ безопасности и эффективности имплантации митральных биопротезов и реконструкции митрального клапана у пациентов старшей возрастной группы» (№ 419-36).

Информация об авторах

Павлюкова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3081-9477

Канев Александр Федорович, ординатор по специальности «кардиология» в Научно-исследовательском институте кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7556-9379

Лебедев Денис Игоревич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории пороков сердца федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9764-3982

Евтушенко Владимир Валерьевич, кандидат медицинских наук, врач отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5537-0864

Евтушенко Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией пороков сердца федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8475-4667

Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7011-4316

Author Information Form

Pavlyukova Elena N., Ph.D., Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3081-9477

Kanev Alexander F., a resident at the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7556-9379

Lebedev Denis I., Ph.D., a researcher at the Laboratory of Valvular Heart Disease, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9764-3982

Evtushenko Vladimir V., Ph.D., a cardiovascular surgeon at the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5537-0864

Evtushenko Aleksey V., Ph.D., Head of the Laboratory of Valvular Heart Disease, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8475-4667

Karpov Rostislav S., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, a leading researcher at the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7011-4316

Вклад авторов в статью

ПЕН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАФ – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЛДИ – вклад в дизайн исследования, получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЕВВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЕАВ – вклад в дизайн исследования, получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

PEN – contribution to the concept and design of the study, data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAF – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

LDI – contribution to the design of the study, data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

EVV – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

EAV – contribution to the design of the study, data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KPC – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KRS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elliot P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., Hagege A.A., Lafont A., Limongelli G., Mahrhpldt H., McKenna W.J., Mogensen J., Nihoyannopoulos P., Nistri S., Pierper P.G., Pieske B., Rapezzi C., Rutten F.H., Tillmanns C., Watkins H. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European society of cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (39): 2733-2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Teo E.P., Teoh J.G., Hung J. Mitral valve and papillary muscle abnormalities in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Curr. Opin. Cardiol.* 2015; 30 (5): 475-482. doi: 10.1097/HCO.0000000000000200
3. Morrow A.G., Reitz B.A., Epstein S.E., Henry W.L., Conkle D.M., Itscoitz S.B., Redwood D.R. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation.* 1975; 52 (1): 88-102. doi: 10.1161/01.cir.52.1.88.
4. Konstantinos Dean Boudoulas, Harisios Boudoulas. An Evolution of Management in Hypertrophic Cardiomyopathy: Myectomy, Alcohol Septal Ablation, Mitral Valve Replacement, MitraClip. *Cardiology.* 2017; 137:54–57. DOI: 10.1159/000455068
5. Kaple R.K., Murphy R.T., DiPaola L.M., Houghtaling P.L., Lever H.M., Lytle B.W., Blackstone E.H., Smedira N.G. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85 (5): 1527-1535. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.01.061.
6. Смышляев К.А., Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Павлюкова Е.Н. Отдаленные результаты сочетанной миектомии с пластикой митрального клапана у больных гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. *Сибирский медицинский журнал.* 2016; 31 (2):82-87.
7. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
8. Perier P., Clausnizer B., Mistarz K. Carpentier “Sliding leaflet” technique for repair of the mitral valve: early results. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 57 (2): 383-386. doi: 10.1016/0003-4975(94)91001-4.
9. Bhudia S.K., McCarthy P.M., Smedira N.G., Lam B.K., Rajeswaran J., Blackstone E.H. Edge-to-edge (Alfieri) mitral repair: results in diverse clinical settings. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77 (5): 1598-1606. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.09.090.
10. Ferrazzi P., Spirito P., Iacovoni A., Calabrese A., Migliorati K., Simon C., Pentiricci S., Poggio D., Grillo M., Amigoni P., Iascone M., Mortara A., Maron B.J., Senni M., Bruzzi P. Transaortic chordal cutting: mitral valve repair for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with mild septal hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (15): 1687-1696. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.069.
11. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilano J., Armstrong A., Ernande L., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28(1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
12. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (4): 277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
13. Zoghbi W.A., Adams D., Bonow R.O., Enriquez-Sarano M., Foster E., Grayburn P.A., et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American society of echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 30 (4): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2017.01.007
14. Lang R.M., Badano L.P., Tsang W., Adams D.H., Agricola E., Buck T., et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2012; 25 (1): 3–46. DOI: 10.1016/j.echo.2011.11.010

REFERENCES

1. Elliot P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., Hagege A.A., Lafont A., Limongelli G., Mahrhpldt H., McKenna W.J., Mogensen J., Nihoyannopoulos P., Nistri S., Pierper P.G., Pieske B., Rapezzi C., Rutten F.H., Tillmanns C., Watkins H. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European society of cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (39): 2733-2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Teo E.P., Teoh J.G., Hung J. Mitral valve and papillary muscle abnormalities in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Curr. Opin. Cardiol.* 2015; 30 (5): 475-482. doi: 10.1097/HCO.0000000000000200
3. Morrow A.G., Reitz B.A., Epstein S.E., Henry W.L., Conkle D.M., Itscoitz S.B., Redwood D.R. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation.* 1975; 52 (1): 88-102. doi: 10.1161/01.cir.52.1.88.
4. Konstantinos Dean Boudoulas, Harisios Boudoulas. An Evolution of Management in Hypertrophic Cardiomyopathy: Myectomy, Alcohol Septal Ablation, Mitral Valve Replacement, MitraClip. *Cardiology.* 2017; 137: 54–57 DOI: 10.1159/000455068
5. Kaple R.K., Murphy R.T., DiPaola L.M., Houghtaling P.L., Lever H.M., Lytle B.W., Blackstone E.H., Smedira N.G. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85 (5): 1527-1535. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.01.061.

6. Smyshlyaev K.A., Evtushenko A.V., Evtushenko V.V., Pavlyukova E.N. Long-term results of combined myectomy with mitral valve plasty in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Siberian Medical Journal*. 2016; 31 (2): 82-87.
7. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J*. 2016; 37 (27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
8. Perier P., Clausnizer B., Mistarz K. Carpentier “Sliding leaflet” technique for repair of the mitral valve: early results. *Ann. Thorac. Surg*. 1994; 57 (2): 383-386. doi: 10.1016/0003-4975(94)91001-4.
9. Bhudia S.K., McCarthy P.M., Smedira N.G., Lam B.K., Rajeswaran J., Blackstone E.H. Edge-to-edge (Alfieri) mitral repair: results in diverse clinical settings. *Ann. Thorac. Surg*. 2004. 77 (5): 1598-1606. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.09.090.
10. Ferrazzi P., Spirito P., Iacovoni A., Calabrese A., Migliorati K., Simon C., Pentiricci S., Poggio D., Grillo M., Amigoni P., Iacone M., Mortara A., Maron B.J., Senni M., Bruzzi P. Transaortic chordal cutting: mitral valve repair for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with mild septal hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015; 66 (15): 1687-1696. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.069.
11. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilano J., Armstrong A., Ernande L., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
12. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T., et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2016; 29 (4): 277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
13. Zoghbi W.A., Adams D., Bonow R.O., Enriquez-Sarano M., Foster E., Grayburn P.A., et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American society of echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015; 30 (4): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2017.01.007
14. Lang R.M., Badano L.P., Tsang W., Adams D.H., Agricola E., Buck T., et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2012; 25 (1): 3–46. DOI: 10.1016/j.echo.2011.11.010

Для цитирования: Павлюкова Е.Н., Канев А.Ф., Лебедев Д.И., Евтушенко В.В., Евтушенко А.В., Карпов Р.С. Влияние миэктомии с пластикой митрального клапана на трехмерную модель клапана и обструкцию в выводном отделе левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(4): 47-58. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-47-58

To cite: Pavlyukova E.N., Kanev A.F., Lebedev D.I., Evtushenko A.V., Evtushenko V.V., Karpov R.S. Effects of combined myectomy with mitral valve repair on a three-dimensional mitral valve model and left ventricle outflow obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4): 47-58. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-47-58



УДК 616.12-089

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-59-70

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У ДЕТЕЙ С БИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ФИЗИОЛОГИЕЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Ю.С. Синельников, Р.М. Шехмаметьев, П.В. Лазарьков, С.Н. Прохоров, Е.М. Лыжин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Маршала Жукова, 35, Пермь, Российская Федерация, 614013

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

• Технология экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в Российской Федерации в настоящий момент не является инновационной, однако ее используют не так часто в связи с негативными прогнозами выживаемости, высокой стоимостью и большими трудозатратами для обеспечения надлежащего качества процедуры. Все это делает ЭКМО методикой, которой обладают специалисты узкого круга специализированных учреждений (в основном кардиохирургических центров); применение же у детей еще более редкое и сопряжено с огромными рисками. В статье отражен опыт использования ЭКМО в педиатрии, оценена динамика восстановления сократительной функции желудочков и определены предикторы, влияющие на исходы лечения в соответствии с общепринятыми критериями.

Цель	Проанализировать применение веноартериальной ЭКМО в раннем периоде после коррекции врожденного порока сердца у детей с бивентрикулярной физиологией, оценить динамику восстановления сократительной функции желудочков и установить предикторы, влияющие на исход лечения и прогноз заболевания.
Материалы и методы	Проведен ретроспективный одноцентровый анализ лечения 15 пациентов педиатрической группы и представлены краткосрочные результаты применения веноартериальной ЭКМО в раннем послеоперационном периоде с 2016 по 2018 г. В анализ включены все больные в возрасте от 1 мес. до 18 лет. Медиана возраста на момент коррекции составила 5 мес. (от 1 мес. до 4 лет), 60% детей были мужского пола.
Результаты	Причиной подключения ЭКМО в послеоперационном периоде у 5 (33,3%) больных явилась невозможность отлучения от ИК, у 4 (26,7%) – остановка кровообращения в послеоперационном периоде, в 6 (40%) случаях – рефрактерный синдром низкого сердечного выброса. Медиана массы тела составила 5,7 (от 3,7 до 15,6) кг. 14 пациентам выполнена бивентрикулярная коррекция, один пациент перенес паллиативную коррекцию, в последующем ему выполнена радикальная операция. Среднее время искусственного кровообращения составило 103,6 ($\pm 62,3$) мин, время окклюзии аорты – 51,9 ($\pm 27,3$) мин. 12 пациентов (80%) были отключены от ЭКМО. Общая госпитальная выживаемость составила 66,7% (10 пациентов). Среднее время ЭКМО у пациентов, которых удалось отключить, 118,4 ($\pm 37,5$) ч.
Заключение	Показатель выживаемости при ЭКМО, по нашему мнению, улучшается с увеличением количества выполненных процедур и накоплением опыта специалистами. Сократительная способность желудочков после ЭКМО достоверно улучшается. Продолжительное ЭКМО увеличивает количество связанных с процедурой осложнений, что негативно влияет на выживаемость. Представленный опыт применения ЭКМО у педиатрических пациентов по кардиальным показаниям отражает общероссийскую и мировую тенденцию использования механической поддержки кровообращения.
Ключевые слова	Врожденный порок сердца • Экстракорпоральная мембранная оксигенация • Искусственное кровообращение

Поступила в редакцию: 20.08.2020; поступила после доработки: 11.09.2020; принята к печати: 13.10.2020

Для корреспонденции: Петр Владимирович Лазарьков, pvlazarkov@gmail.com; ул. Маршала Жукова, 35, Пермь, Россия, 614013

Corresponding author: Petr V. Lazarkov pvlazarkov@gmail.com; address: 35, Marshala Zhukova St., Perm, Russian Federation, 614013

SINGLE-CENTER EXPERIENCE OF EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IN CHILDREN WITH BIVENTRICULAR PHYSIOLOGY IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Yu.S. Sinelnikov, R.M. Shekhmametyev, P.V. Lazarkov, S.N. Prokhorov, E.M. Lyzhin

S.G. Sukhanov Federal Center of Cardiovascular Surgery, 35, Marshala Zhukova St., Perm, Russian Federation, 614013

Highlights

• Despite extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is not innovative in the Russian Federation, it is rarely used due to poor overall prognosis, high cost and time input to ensure the proper quality of the procedure. Therefore, a few intensivists from specialized cardiac centers possess particular competencies to perform ECMO. Pediatric ECMO is even rarer and is associated with enormous risks. The article reports a single-center experience of pediatric ECMO, including the restoration of ventricular contractile function. The predictors associated with the treatment outcomes following the generally accepted criteria have been identified.

Aim	To assess the efficacy and safety of venoarterial ECMO in the early postoperative period after congenital heart surgery in children with biventricular physiology, to evaluate the recovery of ventricular contractile function, and to determine predictors able to predict the outcome of treatment and the prognosis of the disease.
Methods	15 medical records of pediatric patients treated in the period from 2016 to 2018 were retrospectively reviewed in a single-center study. The short-term outcomes of venoarterial ECMO in the early postoperative period were examined. Patients aged 1 month to 18 years were selected for the study. The median age of patients undergoing congenital heart surgery was 5 months (from 1 month to 4 years). 60% of them were male.
Results	ECMO was started in the postoperative period due to inability to go off-pump in 5 OR patients (33.3%), postoperative circulatory arrest in 4 patients (26.7%), and low cardiac output syndrome in 6 patients (40%). The median body weight was 5.7 kg (from 3.7 to 15.6 kg). 14 patients underwent biventricular surgery. One patient underwent palliative repair, and then was referred to the total repair. The mean cardiopulmonary bypass time was 103.6 (± 62.3) minutes with the aortic cross-clamp time of 51.9 (± 27.3) minutes. 12 patients (80%) were disconnected from ECMO. The overall hospital survival was 66.7% (10 patients). The mean duration of ECMO support in survivors was 118.4 (± 37.5) hours.
Conclusion	The survival of patients improves with the steeper learning curve. ECMO contributes to the improved ventricular contractile function. Prolonged ECMO increases the number of specific complications associated with the procedure and affects survival. Our single-center experience in pediatric ECMO is generally consistent with the national and global trends in the use of mechanical support for intensive care.
Keywords	Congenital heart disease • Extracorporeal membrane oxygenation • Cardiopulmonary bypass • Postcardiotomy syndrome

Received: 20.08.2020; received in revised form: 11.09.2020; accepted: 13.10.2020

Список сокращений

ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация	ИК	– искусственное кровообращение
ВА ЭКМО	– вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация	СНСВ	– синдром низкого сердечного выброса
		ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка

Введение

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) – метод поддержки кровообращения и газообмена у детей с тяжелым поражением сердца и/или легких [1]. Данные о частоте применения ве-

но-артериальной (ВА) ЭКМО в детской популяции по кардиальным показаниям, представленные медицинскими учреждениями, зависят от категории пациентов и составляют от 0,5 до 8,8%, в среднем около 2% [2, 3]. Так, потребность в применении

ВА ЭКМО после «открытых» операций среди пациентов до 18 лет в ФГБУ «ФЦССХ им. С.Г. Суханова» Минздрава России (Пермь) с 2016 по 2018 г. составила 2,3%.

ЭКМО обеспечивает поддержку кровообращения у пациентов с невозможностью отключения от искусственного кровообращения (ИК), рефрактерным синдромом низкого сердечного выброса и кардиальным арестом в послеоперационном периоде [4, 5]. Несмотря на увеличение числа ЭКМО и накопление опыта ведения данных больных, результаты применения ЭКМО детям по сердечным показаниям хуже, чем при легочных показаниях [4]. Потенциальные причины более низкой выживаемости детей с патологией сердца – сложность пороков, ассоциация с внесердечными аномалиями, осложнения процедуры, задержки в подключении ЭКМО и послеоперационные остаточные сердечные дефекты [6]. Остаются не до конца изученными вопросы, связанные с выбором пациентов, сроками подключения ЭКМО и продолжительности поддержки, антикоагулянтной терапией, осложнениями и влиянием этих факторов на кратко- и долгосрочные результаты.

Цель исследования: проанализировать применение ВА ЭКМО в раннем периоде после коррекции врожденного порока сердца у детей с бивентрикулярной физиологией, оценить динамику восстановления сократительной функции желудочков и выявить предикторы, влияющие на исход лечения и прогноз заболевания.

Материал и методы

Проведен ретроспективный одноцентровой анализ лечения 15 пациентов педиатрической группы и представлены краткосрочные результаты применения ВА ЭКМО в раннем послеоперационном периоде с 2016 по 2018 г. В анализ включены все больные в возрасте от 1 мес. до 18 лет, потребовавшие ЭКМО по следующим причинам: невозможность отключения от ИК, кардиальный арест, рефрактерный к медикаментозной терапии синдром низкого сердечного выброса (СНСВ) в послеоперационном периоде. Новорожденные дети не включены в анализ, так как составляют отдельную группу для изучения (согласно регистру Extracorporeal Life Support Organization, ELSO). Всем детям, включенным в анализ, в конечном итоге предполагалось выполнение бивентрикулярной коррекции. Медиана возраста на момент коррекции составила 5 мес. (от 1 мес. до 4 лет), 60% пациентов – дети мужского пола. Всего с 2016 по 2018 г. выполнено 589 хирургических коррекций в условиях ИК у детей старше 1 мес. Процент потребности в экстракорпоральной поддержке по всем причинам составил 2,55%.

Рефрактерный СНСВ характеризуется снижением насосной функции сердца, приводящим к

нарушению доставки кислорода и последующей тканевой гипоксии. Согласно наиболее распространенному определению, СНСВ включает снижение сердечного индекса менее $2,0 \text{ л/мин/м}^2$ в сочетании с признаками тканевой гипоперфузии (холодные, липкие кожные покровы, нарушения сознания, олигурия, повышенный уровень лактата) в отсутствие гиповолемии, не поддающиеся коррекции симпатомиметиками и требующие вспомогательного механического кровообращения.

Критерии включения: дети от 1 мес. до 18 лет с бивентрикулярной физиологией, которым выполнена хирургическая коррекция врожденного порока сердца в условиях ИК.

Критерии исключения: новорожденные дети, пациенты с однопредсердной гемодинамикой.

Критериями для подключения ЭКМО при рефрактерном СНСВ были: 1) гипотония, рефрактерная к введению трех симпатомиметиков – добутреса, адреналина и норадреналина (дозы симпатомиметиков были индивидуальными и зависели от вариабельной чувствительности рецепторов, снижались в критических состояниях); 2) гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, рефрактерные к медикаментозной терапии (желудочковые тахикардии); 3) снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 30% по методу Симпсона и сердечного индекса менее $2 \text{ л/м}^2/\text{мин}$ в сочетании с понижением диуреза менее 1 мл/кг/ч , лактаемией более 6 ммоль/л , которая не купируется в течение 6 ч.

Любой из трех представленных критериев являлся показанием для перевода на ВА ЭКМО. Критериями для отключения от ЭКМО служили стойкое повышение системного давления; улучшение сократительной функции ЛЖ (ФВ более 40%), измеренной с помощью эхокардиографии в оптимальных условиях нагрузки, при снижении скорости перфузии ЭКМО и дренажа левых камер до минимальных значений; отсутствие метаболических нарушений (лактат крови менее 2 ммоль/л , тест «Симптом белого пятна» $\leq 3 \text{ с}$).

Всем пациентам перед отключением от ЭКМО выполнена проба с пережатием дренажа левых камер и снижением расчетной скорости перфузии (которая составляла 100 мл/кг/мин) до 50%, затем до 20–30%. Оценка пациентов на возможность отключения от ЭКМО проводилась по стандартному алгоритму на 3-и сут при удовлетворительных показателях систолической функции миокарда желудочков (ФВ более 40%) и стандартной инотропной поддержке (5 мкг/кг/мин добутреса, $0,05 \text{ мкг/кг/мин}$ адреналина). При невозможности отключения в стандартные сроки дальнейшая оценка проводилась ежедневно до улучшения показателей систолической функции. Снижение пульсового давления, ФВ ЛЖ менее 40% во время пробного уменьшения

расчетной скорости перфузии ЭКМО являлись критериями для наблюдения этих больных в течение 4–5 ч со сниженной скоростью перфузии до 50 мл/кг. Отсутствие метаболического ацидоза и нарастания лактата, стабильная гемодинамика, стандартные дозы кардиотонической поддержки позволяли принять решение об отключении пациентов. Двум пациентам потребовалась подобная оценка. Повторных случаев подключения к ЭКМО не проводилось.

Для проведения ВА ЭКМО использовали аппарат BioMedicus (Medtronic, США) с оксигенаторами Nilite 2400 LT (ЗАО «ИМПЛАНТА», Россия). Антикоагулянтную терапию осуществляли нефракционированным гепарином для поддержания активированного времени свертываемости крови на уровне 180–200 с. Потребность в гепарине составила 10–20 Ед/кг/ч.

Из-за раннего возраста (медиана 5 мес.) всем детям выполнена периферическая канюляция шейным доступом к правой общей сонной артерии и внутренней яремной вене. В двух случаях использована комбинированная канюляция общей сонной артерии и правого предсердия с выведением канюли через контрапертурный разрез. Выбор данной комбинированной канюляции определяли наличие аномалии верхней полой вены и невозможность постановки венозной канюли должного размера для обеспечения достаточного венозного возврата. Осложнений, связанных с венозным возвратом и кровотечениями из мест канюляции, не наблюдалось. При подключении ЭКМО по причине сердечно-легочной реанимации после экстренной рестернотомии выполнена центральная канюляция с подключением стандартного аппарата ИК (по причине более быстрого заполнения контура ИК) с последующей периферической канюляцией и переходом на контур ЭКМО. Во всех случаях использован дренаж левого желудочка (10F), установленный через левое предсердие и подключенный к контуру венозного возврата с целью декомпрессии левого сердца – облегчения восстановления миокарда путем разгрузки расширенного левого желудочка и, следовательно, снятия напряжения стенки желудочка.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом учреждения. Законные представители пациентов, включенных в анализ, подписали информированное добровольное согласие.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью стандартного статистического пакета программ R. Оценка изменения ФВ ЛЖ при ЭКМО в качестве «моста» к восстановлению проводилась с помощью критерия Уилкокса для попарного сравнения двух зависимых переменных. Однофакторный дисперсионный анализ использован для оценки влияния причины ЭКМО на продолжительность процедуры

и воздействия заместительной почечной терапии на длительность госпитализации. Простая линейная регрессия применена для определения влияния продолжительности ЭКМО на длительность госпитализации. Логистическая регрессия использована для выявления воздействия продолжительности ЭКМО на выживаемость. Нормальность распределения и гомогенности дисперсии количественных показателей оценивали с помощью тестов Шапиро – Уилка и Барлетта соответственно.

Результаты

Медиана массы тела пациентов составила 5,7 (3,7–15,6) кг. Проанализировано 15 случаев подключения ЭКМО по всем причинам в послеоперационном периоде: невозможность отключиться от ИК – 5 (33,3%) больных, остановка кровообращения в послеоперационном периоде – 4 (26,7%), рефрактерный синдром низкого сердечного выброса – 6 (40%) пациентов (табл. 1).

14 пациентам выполнена бивентрикулярная коррекция. На остановленном сердце с защитой миокарда кустодиоловой или тепловой кровяной антеградной кардиopleгией в условиях нормотермии или умеренной гипотермии проведено 11 операций. Четверем пациентам выполнена коррекция на параллельном искусственном кровообращении. Один пациент перенес паллиативную коррекцию, в последующем ему проведена радикальная операция. Среднее время искусственного кровообращения составило 103,6 ($\pm 62,3$) мин, время окклюзии аорты – 51,9 ($\pm 27,3$) мин.

Двоим пациентом ЭКМО проводили в качестве «моста» к принятию решения, требовалось дополнительное вмешательство для коррекции осложнений первичного вмешательства (оба пациента выписаны). У остальных пациентов ЭКМО использована как «мост» к выздоровлению. На момент начала ЭКМО у пациентов не было абсолютных противопоказаний. 12 пациентов (80%) отключены от ЭКМО. Общая госпитальная выживаемость составила 66,7% (10 пациентов).

Всем пациентам применен подход «отдых легких» в режиме вентиляции: положительное давление в конце выдоха 8 см вод. ст., частота дыхания 10 вдохов в мин, дыхательный объем 6–8 мл/кг массы тела. Медиана времени искусственной вентиляции легких у выживших пациентов составила 206 (от 113 до 556) ч.

Исходная систолическая функция миокарда левого желудочков у 13 пациентов была удовлетворительная: ФВ – 63,8 ($\pm 6,7$) %. У двоих пациентов с аномальным отхождением левой коронарной артерии исходное значение фракции выброса левого желудочка составляло 19 и 24% соответственно (расчеты фракции выброса производили методом Симпсона). Для определения эффективности восстановления сократительной функции ЛЖ сравнивали

Таблица 1. Данные пациентов, переведенных на ЭКМО
Table 1. Characteristics of patients who required ECMO support

Год / Year	Возраст / Age	Пол / Sex	Операция / Surgery	Время ИК, мин / CPB time, min	Время зажима аорты, мин / ACC time, min	Причина ЭКМО / Reason for ECMO	Продолжительность ЭКМО, ч / Hours ECMO duration	к/д в ОРИТ / Days in ICU	к/д в стационаре / Days in a hospital	Исход / Outcome	Причина летальности / Cause of mortality
2016	7 мес. / 7 mos	М / M	Радикальная коррекция тетрады Фалло / TOF total repair	148	59	Невозможность отключить от ИК / Inability to go off- pump	192	8		Умер / Died	СПОН, ФЖ, бивентрикулярная недостаточность / MODS. VF. Biventricular failure
	1 мес. / 1 mo		Транслокация устья ЛКА в аорту / Switch of the LCA into the aorta	258	—		744	36			Сепсис, СПОН, фиброэластоз ЛЖ, бивентрикулярная недостаточность / Sepsis. MODS. Fibroelastosis of the left ventricle. Biventricular failure
	7 мес. / 7 mos	Ж / F	Радикальная коррекция полной формы АВК / Total repair of CAVC	155	106	Рефрактерный синдром низкого сердечного выброса / Refractory low cardiac output syndrome	167	12	28	Выжил / Survived	Отек ГМ, СПОН, ПЖ-недостаточность / Cerebral edema. MODS. Low right ventricular ejection fraction
7 мес. / 7 mos	120			68	144		7		Умер / Died		
2017	1 год / 1 year	М / M	Пластика ДМЖП / VSD closure	151	21	Невозможность отключить от ИК / Inability to go off- pump	144	11	22	Выжил / Survived	
	8 мес. / 8 mos	Ж / F	Радикальная коррекция тетрады Фалло / Total TOF repair	86	63		120	13	28		
	2 мес. / 2 mos		Транслокация устья ЛКА в аорту / Switch of the LCA into the aorta	58	29	Экстракорпоральная сердечно-легочная реанимация / Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation	144	22	53		
	2 мес. / 2 mos	М / M	Пластика ДМЖП / VSD closure	53	61	Рефрактерный синдром низкого сердечного выброса / Refractory low cardiac output syndrome	168	30	30	Умер / Died	СПОН, бивентрикулярная недостаточность / MODS. Biventricular failure
	1 мес. / 1 mo		Пластика ДМЖП, операция Вардена / VSD closure + Warden procedure	52	24	72	23	35	Выжил / Survived		
2018	2 мес. / 2 mos	М / M	Пластика ДМЖП / VSD closure	75	41	Рефрактерный синдром низкого сердечного выброса / Refractory low cardiac output syndrome	96	15	28	Выжил / Survived	
	9 мес. / 9 mos		Баллонная легочная вальвулотомия; удаление гемоперикарда, гемоторакса слева; пластика ствола ЛА / Balloon pulmonary valvulotomy. Removal of hemopericardium, hemothorax on the left. MPA repair	158	—	Экстракорпоральная сердечно-легочная реанимация / Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation	96	27	42		
	5 мес. / 5 mos		Радикальная коррекция тетрады Фалло / Total TOF repair	118	78	96	9	21			
	1 мес. / 1 mo	Ж / F	Пластика ДМЖП / VSD closure	41	21	Рефрактерный синдром низкого сердечного выброса / Refractory low cardiac output syndrome	144	6	6	Умер / Died	Бивентрикулярная недостаточность / Biventricular failure
	5 мес. / 5 mos	М / M	МБТ-шунт № 3, 5, расширение ВТПЖ / MBT- shunt 3,5. Right ventricle augmentation	40	—	Невозможность отключить от ИК / Inability to go off- pump	48	6	34	Выжил / Survived	
	4 года / 4 years	Ж / F	Протезирование клапана и ствола ЛА / Pulmonary valve replacement + MPA repair	42	—	Экстракорпоральная сердечно-легочная реанимация / Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation	120	12	35		

Примечание: АВК – атриовентрикулярный канал; ВТПЖ – выходного тракта правого желудочка; ГМ – головной мозг; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ИК – искусственное кровообращение; К/д – койко-день; ЛА – легочная артерия; ЛЖ – левый желудочек; ЛКА – левая коронарная артерия; МБТ-шунт – модифицированный шунт Блэка – Тауссига; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ПЖ – правый желудочек; СПОН – синдром полиорганной недостаточности; ФЖ – фибрилляция желудочков; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация.
Note: ACC – aortic cross-clamping; CAVC – complete atrioventricular canal; CPB – cardiopulmonary bypass; ECMO – extracorporeal membrane oxygenation; ICU – intensive care unit; PA – pulmonary artery; LCA – left coronary artery; MBT-shunt – modified Blalock Taussig shunt; MODS – multiple organ dysfunction syndrome; VF – ventricular fibrillation; VSD – ventricular septal defect; mo – month; TOF – Tetralogy of Fallot; MPA – main pulmonary artery.

ФВ непосредственно перед подключением к ЭКМО и после отключения у пациентов, которым удалось отключить. Получено значимое увеличение функции ЛЖ при использовании ЭКМО ($V = 1$, $p = 0,005$). Динамика восстановления функции ЛЖ представлена на рис. 1 и 2.

Осложнения ЭКМО

В нашем наблюдении кровотечение из места хирургического вмешательства, требующее повторной операции, встречалось у троих пациентов (20%). В представленных данных наблюдалось четыре неврологических осложнения: два из них стали причиной летальности в связи с развитием отека головного мозга.

В нашей совокупности 8 (53%) пациентов нуждались в заместительной почечной терапии в объеме перитонеального диализа. Показаниями являлись развитие олигоанурии, гиперволемии, отека легкого синдрома. Мы выявили, что потребность в заместительной почечной терапии во время ЭКМО явилась значимым предиктором увеличения длительности госпитализации ($p = 0,04$, число степеней свободы 1 и 8). В табл. 2 обобщены осложнения, возникшие при выполнении ЭКМО.

Среднее время ЭКМО у пациентов, которых удалось отключить, составило $118,4 (\pm 37,5)$ ч. Наибольший показатель, 744 ч, зарегистрирован у пациента с крайне низкой систолической функцией ЛЖ. У данного пациента наблюдалось наибольшее количество осложнений, его не удалось отключить от ЭКМО.

Мы провели однофакторный дисперсионный анализ для определения влияния причины подклю-

чения ЭКМО на продолжительность поддержки и не обнаружили достоверной значимости (число степеней свободы 2, число степеней свободы остатков 12, $F = 0,97$, $p = 0,4$).

Также мы выявили зависимость при анализе влияния длительности ЭКМО на выживаемость ($z = -1,68$, $p = 0,09$) в пределах статистической тенденции, то есть увеличение длительности ЭКМО отрицательно влияет на выживаемость. Это можно объяснить тем, что при увеличении времени поддержки ЭКМО возрастает количество осложнений,

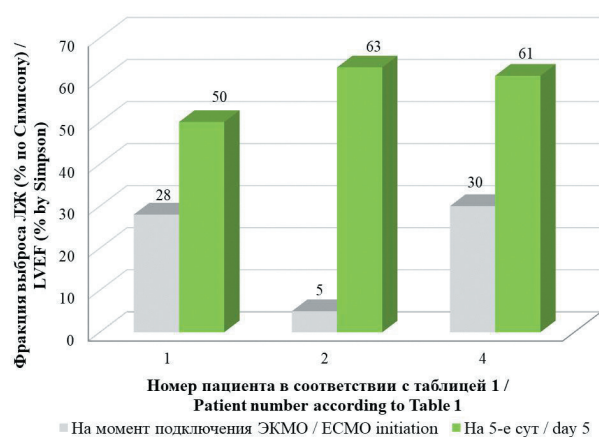


Рисунок 2. Гистограмма динамики фракции выброса у пациентов, умерших на ЭКМО

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Figure 2. Changes in the ejection fraction in patients who died on ECMO

Note: ECMO – extracorporeal membrane oxygenation; LVEF – left ventricular ejection fraction.

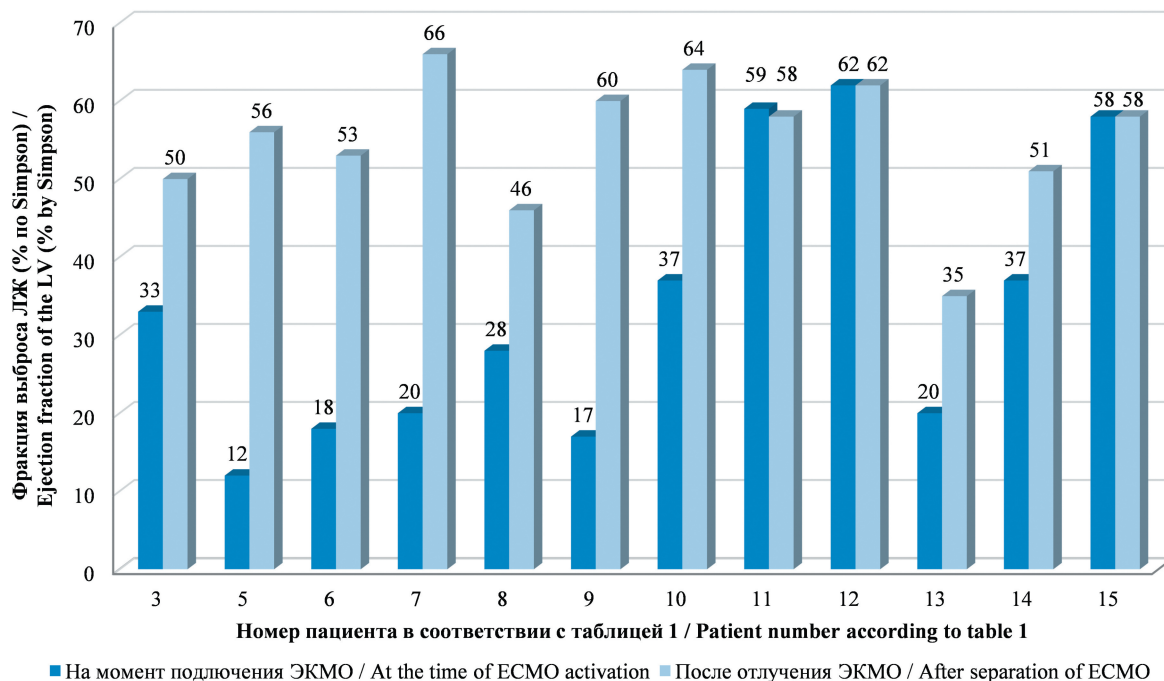


Рисунок 1. Гистограмма динамики фракции выброса у пациентов, отключенных от ЭКМО

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Figure 1. Changes in the ejection fraction of patients discontinued from ECMO

Note: ECMO – extracorporeal membrane oxygenation; LVEF – left ventricular ejection fraction.

которые в свою очередь негативно влияют на выживаемость. В нашем анализе длительность ЭКМО не влияла на продолжительность госпитализации у выживших пациентов ($t = -0.034815$, число степеней свободы 8, $p = 0,9731$, коэффициент корреляции -0.01230793), рис. 3.

Причины летального исхода: отек головного мозга у двоих пациентов, синдром полиорганной недостаточности у одного пациента, прогрессирование сердечной недостаточности у одного пациента и сепсис в одном случае.

По мере накопления опыта, более агрессивного подхода к переводу пациентов на экстракорпоральную поддержку отмечается улучшение результатов применения ЭКМО: так, в 2016 г. выживаемость составила 25% (выжил 1 из 4), в 2017 г. – 80% (выжили 4 из 5), в 2018 г. – 83% (выжили 5 из 6 пациентов).

Обсуждение

ЭКМО – высокорискованная, но потенциально жизнеспасаящая процедура, выбор пациента для которой является сложным и противоречивым.

Таблице 2. Осложнения при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации, согласно регистру ELSO
Table 2. Complications during extracorporeal membrane oxygenation according to the ELSO registry

Вид осложнения / Type of complication	Количество осложнений / Number of complications, n (%)			Количество выживших с данным видом осложнений / The number of survivors with this type of complications, n (%)		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Механическое: тромбоз / сгустки в контуре ЭКМО / Mechanical: thrombosis / clots: ECMO loop component	1 (25)	–	–	0 (0)	–	–
Механическое: выход из строя оксигенатора / Mechanical: oxygenator failure		–	–		–	–
Неврологическое: внутрижелудочковое кровоизлияние в ЦНС (подтвержденное данными УЗИ, КТ или MPT) / Neurologic: Intraventricular CNS hemorrhage (US or CT or MRI)	1 (25)	1 (20)	–	0 (0)		–
Неврологическое: ишемический инсульт (подтвержденный данными УЗИ, КТ или MPT) / Neurologic: CNS diffuse ischemia (CT/MRI)	–	–	2 (33)	–	–	2 (100)
Геморрагическое: кровотечение в хирургическом месте / Hemorrhagic: Surgical site bleeding	1 (25)	1 (20)	1 (17)	0 (0)	1 (100)	
Геморрагическое: ДВС-синдром / Hemorrhagic: disseminated intravascular coagulation syndrome	2 (50)					1 (100)
Геморрагическое: желудочно-кишечное кровотечение / Hemorrhagic: Gastrointestinal bleeding	1 (25)	1 (20)	–	0 (0)		–
Сердечно-сосудистое: тампонады (кровь) / Cardiovascular: Tamponade (blood)	0		0	–	1 (100)	–
Почечное: потребность в заместительной почечной терапии / Renal: Renal Replacement Therapy Required	3 (75)	3 (60)	2 (33)	1 (25)	2 (75)	2 (100)
Сердечно-сосудистое: гипертония, требующая вазодилататоров / Cardiovascular: hypertension requiring vasodilators	2 (50)	2 (40)	1 (17)	1 (50)	2 (100)	1 (100)
Метаболическое: умеренный гемолиз / Metabolic: Moderate hemolysis	1 (25)	2 (40)	2 (34)	1 (100)	2 (100)	
Метаболическое: тяжелый гемолиз / Metabolic: Severe hemolysis	2 (50)	1 (20)	1 (17)	0 (0)		
Метаболическое: pH >7,60 / Metabolic: pH>7.60		2 (40)	3 (50)	1 (50)	2 (100)	3 (100)
Метаболическое: гипербилирубинемия / Metabolic: hyperbilirubinemia			1 (17)			1 (100)
Метаболическое: pH <7,20 / Metabolic: pH <7.20	1 (25)	1 (20)		0 (0)	0 (0)	
Метаболическое: глюкоза >15 ммоль/л / Metabolic: glucose more than 15 mmol/L	2 (50)	3 (60)	3 (50)		2 (67)	
Инфекционное: инфекция, подтвержденная культурой / Infectious: culture-confirmed infection	–	1 (20)	–	–	0 (0)	–
Конечность: ишемия / Limb: Ischemia	1 (25)	–	–	0 (0)	–	–

Примечание: ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЦНС – центральная нервная система; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация.
Note: CNS – central nervous system; CT – computed tomography; ECMO – extracorporeal membrane oxygenation; MRI – magnetic resonance imaging; US – ultrasound.

Во многих случаях определение приемлемого или неприемлемого риска остается неясным. Согласно ELSO, абсолютными противопоказаниями к ЭКМО являются все смертельные и необратимые состояния. К ним относятся летальные хромосомные аномалии (трисомии 13 и 18), тяжелые неврологические травмы (массивные внутричерепные кровоизлияния), злокачественные новообразования, которые не поддаются лечению, а также реципиенты аллогенной трансплантации костного мозга с легочными заболеваниями. Однако, несмотря на рекомендации ELSO, проведенное в 2009 г. исследование неонатальных центров ЭКМО в Северной Америке и Европе показало, что в 9% учреждений будут рассматривать ЭКМО для пациентов с трисомией 13, в 10% – для новорожденных с трисомией 18, в 27% – для пациентов с III или IV степенью внутрижелудочкового кровоизлияния и в 52% центров – для пациентов с тяжелой гипоксической ишемической энцефалопатией [7, 8]. В представленной нами выборке абсолютных противопоказаний не было.

Тип канюляции в первую очередь зависит от возраста пациента и показаний к вмешательству. Центральная (трансторакальная) канюляция прежде всего используется при невозможности отключения от ИК – осуществляется доступ к аорте и правому предсердию. При периферической ВА ЭКМО доступ у младенцев и детей раннего возраста обычно осуществляется через общую сонную артерию и внутреннюю яремную вену, поскольку бедренные сосуды слишком малы для размещения канюль [9].

Оптимальный возраст, при котором возможна бедренная канюляция, не определен. В исследовании Американской педиатрической хирургической Ассоциации 2018 г. возраст, в отличие от веса, отмечен преобладающим фактором. Пять лет – возраст, при котором большинство хирургов будут рассматривать бедренную канюляцию, однако канюляция через сосуды шеи остается предпочтительной для всех детских возрастных групп [10].

Недавняя крупная оценка регистра ELSO не продемонстрировала достоверной разницы в частоте неврологических осложнений (ишемический инсульт, внутричерепное кровоизлияние, судороги, смерть головного мозга) между каротидной и бедренной артериальной канюляциями у новорожденных и детей [11]. Несколько других анализов неонатальных и педиатрических пациентов из регистра ELSO показали значительно увеличенную частоту инсульта при каротидной канюляции по сравнению с бедренной или аортальной канюляциями, которая не зависела от возраста; однако исследования ограничены ретроспективным характером [12, 13]. Мы придерживаемся стратегии периферической каротидной канюляции у детей до 20 кг либо возрастом до 5 лет, если подключение производится в плановом порядке (провести стати-

стический анализ риска неврологических осложнений невозможно в связи с небольшим количеством наблюдений пациентов с данными осложнениями).

Подключение ЭКМО в рамках сердечно-легочной реанимации производится через подключение стандартного аппарата искусственного кровообращения. Это связано с возможностью более быстрого подключения, а в дальнейшем, уже в условиях экстракорпоральной поддержки кровообращения, выполнения диссекции каротидных сосудов и подключения периферического ЭКМО. Такая методика для нас видится целесообразной, так как снижается риск кровотечения, сокращается время от прямого массажа сердца до начала экстракорпорального кровообращения.

Важной составляющей ВА ЭКМО является декомпрессия левых камер сердца. Декомпрессия может смягчить осложнения гипертензии левого предсердия, включая отек легких [9]. В большинстве случаев мы использовали периферическую канюляцию через общую сонную артерию и внутреннюю яремную вену, исключения составили дети с анатомическими особенностями венозного возврата.

ELSO рекомендует подход «отдых легких» (lung rest) для уменьшения риска повреждения, вызванного искусственной вентиляцией легких. Важные компоненты защиты включают минимизацию давления плато с целевыми объемами ≤ 6 мл/кг (прогнозируемая масса тела), титрование положительного давления конца выдоха, снижение частоты дыхания [14]. Мы также использовали подход «отдых легких» в режиме вентиляции.

Осложнения, возникающие при ЭКМО, связаны с повышенным риском смертности и вторичной заболеваемости, а также могут иметь долгосрочные последствия для выживших пациентов [9]. Хирургическое кровотечение является наиболее распространенным осложнением в педиатрической популяции, увеличивающее смертность среди этих пациентов на 12%. В нашем наблюдении кровотечение из места хирургического вмешательства, требующее повторного вмешательства, встречалось у трех пациентов (20%), что примерно сопоставимо

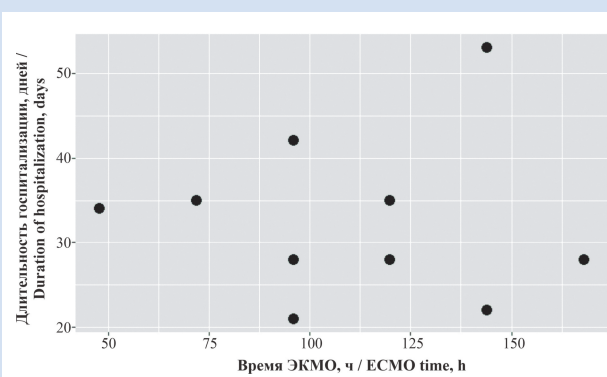


Рисунок 3. Влияние времени поддержки ЭКМО на длительность госпитализации

Figure 3. The impact of ECMO on the length of hospitalization

с данными литературы. Основная причина развития кровотечения, на наш взгляд, – потребность в антикоагулянтной терапии.

Неврологические последствия ЭКМО значительно ухудшают процент летальности и долгосрочные результаты лечения. Среди наиболее тяжелых осложнений – внутрижелудочковое кровоизлияние, ишемический инсульт. Часто описываемые факторы риска включают возраст <30 дней, недоношенность, тяжесть проявления основного заболевания, канюлирование во время сердечно-легочной реанимации [15–17]. В течение последних двух десятилетий широко изучены отдаленные неврологические исходы у детей, перенесших ЭКМО. Несколько групп авторов выявили проявление грубой моторной задержки у детей младшего школьного возраста и продолжающийся нейропсихологический дефицит [18–20]. Мы наблюдали четыре неврологических осложнения: два ишемических инсульта, подверженных данным мультиспиральной компьютерной томографии, и два массивных внутрижелудочковых кровоизлияния, которые стали непосредственной причиной смерти пациента.

Причинами летальных неврологических осложнений во время ЭКМО предположительно могут служить антикоагуляция в совокупности с артериальной гипертензией. Острое повреждение почек и перегрузка жидкостью во время ЭКМО также были независимыми факторами риска смертности. В регистре ELSO за последние три десятилетия острое повреждение почек выявлено у 12,9% детей [21–24].

Кроме того, на сегодняшний день 23,2% детей, получающих продленную механическую поддержку кровообращения, нуждаются в заместительной почечной терапии [25]. Среди исследованных нами пациентов в заместительной почечной терапии (в объеме перитонеального диализа) нуждались 53% (8 пациентов). Причины высокой потребности в заместительной почечной терапии были СНСВ, гипотензия, периферическая вазоконстрикция, а также повреждение почек в связи с гипоксемией, ацидозом при подключении ЭКМО в случаях остановки кровообращения и реанимационных мероприятий, гемолизом (длительное ИК, проблемы с контуром ЭКМО). По нашим данным, потребность в заместительной почечной терапии значимо увеличивает длительность госпитализации из-за длительного восстановления коркового вещества при остром почечном повреждении, особенно после относительно длительной гипоперфузии на фоне реанимационных мероприятий у соответствующих пациентов.

Определение продолжительности ЭКМО, после которой выживание или благоприятный исход становятся невозможными, представляет еще одну важную проблему. На данном этапе мы не можем дифференцировать продолжительность ЭКМО как предиктор негативного прогноза из-за небольшого

количества наблюдений. Критериями отключения от ЭКМО могут служить повышение пульсового давления и/или сократительной функции, измеренной с помощью эхокардиографии. Эхокардиографическая оценка должна проводиться в оптимальных условиях нагрузки, что требует снижения расхода контура ЭКМО и дренажа левых камер [9]. Мы действовали по стандартным критериям и протоколам, процент пациентов, которых удалось отключить от ЭКМО составил 80% (12 пациентов).

Ограничения

Из-за небольшого количества наблюдений не представляется возможным анализ многих предикторов, влияющих на выживаемость, в том числе неврологических осложнений, кровотечения из мест хирургического вмешательства. Не определено влияние места канюляции на частоту кровотечений и осложнений ишемического характера, поскольку в основном мы использовали канюляцию через каротидный бассейн. Еще одно ограничение – невозможность оценки влияния длительности ЭКМО-поддержки на осложнения и выживаемость.

Заключение

ЭКМО является мерой помощи при крайне высоком риске летальности. При этом выживаемость при использовании аппаратов ЭКМО, по нашему мнению, улучшается с увеличением количества выполненных процедур и накоплением опыта специалистами. Также ЭКМО показала эффективность в качестве «моста» к восстановлению сократительной способности желудочков. Однако увеличение продолжительности ЭКМО приводит к росту количества связанных с процедурой осложнений, которые в свою очередь негативно влияют на выживаемость в целом. Необходимы исследование факторов, влияющих на восстановление и выживаемость больных, а также оценка качества жизни пациентов, перенесших процедуру ЭКМО. Представленный опыт применения ЭКМО у педиатрических пациентов по кардиальным показаниям отражает общероссийскую и мировую тенденцию увеличения количества подобных процедур.

Конфликт интересов

Ю.С. Синельников заявляет об отсутствии финансирования исследования. Р.М. Шехмаматьев заявляет об отсутствии финансирования исследования. П.В. Лазарьков заявляет об отсутствии финансирования исследования. С.Н. Прохоров заявляет об отсутствии финансирования исследования. Е.М. Лыжин заявляет об отсутствии финансирования исследования.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Синельников Юрий Семенович, доктор медицинских наук, врач – сердечно-сосудистый хирург, главный врач федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6819-2980

Шехмаматьев Роман Маратович, врач – сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением № 4 федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0601-1486

Лазарьков Петр Владимирович, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7165-9134

Прохоров Станислав Николаевич, врач – анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5521-3228

Лыжин Егор Михайлович, врач – анестезиолог-реаниматолог федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4299-1167

Author Information Form

Sinelnikov Yuri S., M.D., Ph.D., a cardiovascular surgeon, Medical Director of the Federal Center for Cardiovascular Surgery S.G. Sukhanova, Perm, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6819-2980

Shekhmametyev Roman M., M.D., a cardiovascular surgeon, Head of Cardiac Surgery Department No. 4 at the Federal Center for Cardiovascular Surgery S.G. Sukhanova, Perm, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0601-1486

Lazarkov Petr V., M.D., a cardiovascular surgeon at the Federal Center for Cardiovascular Surgery S.G. Sukhanova, Perm, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7165-9134

Prokhorov Stanislav N., M.D., an intensivist, Head of the Intensive Care Unit at the Federal Center for Cardiovascular Surgery S.G. Sukhanova, Perm, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5521-3228

Lyzhin Yegor M., M.D., an intensivist at the Intensive Care Unit of the Federal Center for Cardiovascular Surgery S.G. Sukhanova, Perm, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4299-1167

Вклад авторов в статью

СЮС – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШРМ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЛПВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПСН – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЛЕМ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SYuS – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShRM – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

LPV – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PSN – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

LEM – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). International Summary of ELSO Registry Report. January and July 2017. Available at: <https://www.else.org/Portals/0/Files/Reports/2017/International%20Summary%20January%202017.pdf> (accessed 20.03.2020)
2. Mascio C.E., Austin E.H. 3rd., Jacobs J.P., Jacobs M.L., Wallace A.S., He X., Pasquali S.K. Perioperative mechanical

circulatory support in children: An analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(2):658-64. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.075.

3. Howard T.S., Kalish B.T., Wigmore D., Nathan M., Kulik T.J., Kaza A.K., Williams K., Thiagarajan R.R. Association of Extracorporeal Membrane Oxygenation Support Adequacy and

Residual Lesions With Outcomes in Neonates Supported After Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(11):1045-1054. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000943>

4. Thiagarajan R.R. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiac Indications in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8 Suppl 1):S155-9. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000753>

5. Корнилов И.А. Экстракорпоральная поддержка жизни в педиатрии. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018;22(4):35-47. doi: 10.21688/1681-3472-2018-4-35-47 (In Russian)

6. Chrysostomou C., Morell V., Kuch B.A., O'Malley E., Munoz R., Wearden P. Short-and intermediate-term survival after extracorporeal membrane oxygenation in children with cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(2):317-325. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.014.

7. Coleman R.D., Goldman J., Moffett B., Guffy D., Loftis L., Thomas J., Shekerdemian L.S. Extracorporeal Membrane Oxygenation Mortality in High Risk Populations: An Analysis of the Pediatric Health Information System Database. *ASAIO J*. 2019;66(3):327-331. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001002>.

8. Suttner D.M. Indications and Contraindications for ECLS in Neonates with Respiratory Failure. In: Brogan TV, editor. *Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book*. Ann Arbor, MI: Extracorporeal Life Support Organization; 2017. p. 239-54.

9. Valencia E., Nasr V.G. Updates in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 May;34(5):1309-1323. doi: 10.1053/j.jvca.2019.09.006.

10. Garcia A.V., Jeyaraju M., Ladd M.R., Jelin E.B., Bembea M.M., Alaish S., Rhee D. Survey of the American Pediatric Surgical Association on cannulation practices in pediatric ECMO. *J Pediatr Surg* 2018;53:1843-8 doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.11.046.

11. Johnson K., Jarboe M.D., Mychaliska G.B., Barbaro R.P., Rycus P., Hirschl R.B., Gadeballi S.K. Is there a best approach for extracorporeal life support cannulation: a review of the extracorporeal life support organization. *J Pediatr Surg* 2018;53:1301-4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.01.015.

12. Teele S.A., Salvin J.W., Barrett C.S., Rycus P.T. The association of carotid artery cannulation and neurologic injury in pediatric patients supported with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:355-61. doi: 10.1097/PCC.0000000000000103.

13. DiGennaro J.L., Chan T., Farris R.W.D., Weiss N.S., McMullan D.M. Increased Stroke Risk in Children and Young Adults on Extracorporeal Life Support with Carotid Cannulation. *ASAIO J* 2019. ;65(7):718-724. doi: 10.1097/MAT.0000000000000912.

14. Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support (ELSO). Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 August 2017. Available at: www.elseo.org. (accessed 13.04.2020)

15. Hardart G.E., Fackler J.C. Risk factors of intracranial

hemorrhage during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1999;134:156-9. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70408-7.

16. Cengiz P., Seidel K., Rycus P.T., Brogan T.V., Roberts J.S. Central nervous system complications during pediatric extracorporeal life support: Incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2005;33:2817-24. doi: 10.1097/01.ccm.0000189940.70617.c3.

17. Polito A., Barrett C.S., Wypij D., Rycus P.T., Netto R., Cogo P.E., Thiagarajan R.R. Neurologic complications in neonates supported with extracorporeal membrane oxygenation. An analysis of ELSO registry data. *Intensive Care Med*. 2013;39:1594-601. doi: 10.1007/s00134-013-2985-x.

18. Glass P., Wagner A.E., Papero P.H., Rajasingham S.R., Civitello L.A., Kjaer M.S., Coffman C.E., Getson P.R., Short B.L. Neurodevelopmental status at age five years of neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1995;127:447-57. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70082-x.

19. Ijsselstijn H., van Heijst A.F.J. Long-term outcome of children treated with neonatal extracorporeal membrane oxygenation: Increasing problems with increasing age. *Semin Perinatol* 2014;38:114-21. doi: 10.1053/j.semperi.2013.11.009.

20. Madderom M.J., Schiller R.M., Gischler S.J., van Heijst A.F., Tibboel D., Aarsen F.K., Ijsselstijn H. Growing Up After Critical Illness: Verbal, Visual-Spatial, and Working Memory Problems in Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation Survivors. *Pediatr Crit Care Med* 2016;44:1182-90. doi: 10.1097/CCM.0000000000001626.

21. Swaniker F., Kolla S., Moler F., Custer J., Grams R., Barlett R., Hirschl R. Extracorporeal life support outcome for 128 pediatric patients with respiratory failure. *J Pediatr Surg* 2000;35:197-202. doi: 10.1016/s0022-3468(00)90009-5.

22. Askenazi D.J., Ambalavanan N., Hamilton K., Cutter G., Laney D., Kaslow R., Georgeson K., Barnhart D.C., Dimmitt R.A. Acute kidney injury and renal replacement therapy independently predict mortality in neonatal and pediatric noncardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:e1-6. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181d8e348.

23. Smith A.H., Hardison D.C., Worden C.R., Fleming G.M., Taylor M.B. Acute Renal Failure During Extracorporeal Support in the Pediatric Cardiac Patient. *ASAIO J* 2009;44:412-6. doi: 10.1097/MAT.0b013e31819ca3d0.

24. Fleming G.M., Sahay R., Zappitelli M., King E., Askenazi D.J., Bridges B.C., Paden M.L., Selewski D.T., Cooper D.S. The Incidence of Acute Kidney Injury and its Effect on Neonatal and Pediatric ECMO Outcomes: A multicenter report from the KIDMO Study Group. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17:1157-69. doi: 10.1097/PCC.0000000000000970.

25. Paden M.L., Warshaw B.L., Heard M.L., Fortenberry J.D. Recovery of renal function and survival after continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:153-8. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181e2a596

REFERENCES

1. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). International Summary of ELSO Registry Report. January and July 2017. Available at: <https://www.elseo.org/Portals/0/Files/Reports/2017/International%20Summary%20January%202017.pdf> (accessed 20.03.2020)

2. Mascio C.E., Austin E.H. 3rd., Jacobs J.P., Jacobs M.L., Wallace A.S., He X., Pasquali S.K. Perioperative mechanical circulatory support in children: An analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(2):658-64. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.075.

3. Howard T.S., Kalish B.T., Wigmore D., Nathan M., Kulik T.J., Kaza A.K., Williams K., Thiagarajan R.R. Association of Extracorporeal Membrane Oxygenation Support Adequacy and Residual Lesions With Outcomes in Neonates Supported After

Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(11):1045-1054. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000943>

4. Thiagarajan R.R. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiac Indications in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8 Suppl 1):S155-9. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000753>

5. Kornilov I.A. Extracorporeal life support in pediatric patients. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2018;22(4):35-47. doi: 10.21688/1681-3472-2018-4-35-47 (In Russian)

6. Chrysostomou C., Morell V., Kuch B.A., O'Malley E., Munoz R., Wearden P. Short-and intermediate-term survival after extracorporeal membrane oxygenation in children with cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(2):317-325. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.014.

7. Coleman R.D., Goldman J., Moffett B., Guffy D., Loftis L., Thomas J., Shekerdemian L.S. Extracorporeal Membrane Oxygenation Mortality in High Risk Populations: An Analysis of the Pediatric Health Information System Database. *ASAIO J.* 2019;66(3):327-331. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001002>.
8. Suttner D.M. Indications and Contraindications for ECLS in Neonates with Respiratory Failure. In: Brogan TV, editor. *Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book*. Ann Arbor, MI: Extracorporeal Life Support Organization; 2017. p. 239–54.
9. Valencia E., Nasr V.G. Updates in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 May;34(5):1309-1323. doi: 10.1053/j.jvca.2019.09.006.
10. Garcia A.V., Jeyaraju M., Ladd M.R., Jelin E.B., Bembea M.M., Alaish S., Rhee D. Survey of the American Pediatric Surgical Association on cannulation practices in pediatric ECMO. *J Pediatr Surg* 2018;53:1843–8 doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.11.046.
11. Johnson K., Jarboe M.D., Mychaliska G.B., Barbaro R.P., Rycus P., Hirschl R.B., Gadepalli S.K. Is there a best approach for extracorporeal life support cannulation: a review of the extracorporeal life support organization. *J Pediatr Surg* 2018;53:1301–4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.01.015.
12. Teele S.A., Salvin J.W., Barrett C.S., Rycus P.T. The association of carotid artery cannulation and neurologic injury in pediatric patients supported with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:355–61. doi: 10.1097/PCC.000000000000103.
13. DiGennaro J.L., Chan T., Farris R.W.D., Weiss N.S., McMullan D.M. Increased Stroke Risk in Children and Young Adults on Extracorporeal Life Support with Carotid Cannulation. *ASAIO J* 2019. ;65(7):718-724. doi: 10.1097/MAT.0000000000000912.
14. Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support (ELSO). Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 August 2017. Available at: www.elseo.org. (accessed 13.04.2020)
15. Hardart G.E., Fackler J.C. Risk factors of intracranial hemorrhage during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1999;134:156–9. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70408-7.
16. Cengiz P., Seidel K., Rycus P.T., Brogan T.V., Roberts J.S. Central nervous system complications during pediatric extracorporeal life support: Incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2005;33:2817–24. doi: 10.1097/01.ccm.0000189940.70617.c3.
17. Polito A., Barrett C.S., Wypij D., Rycus P.T., Netto R., Cogo P.E., Thiagarajan R.R. Neurologic complications in neonates supported with extracorporeal membrane oxygenation. An analysis of ELSO registry data. *Intensive Care Med.* 2013;39:1594–601. doi: 10.1007/s00134-013-2985-x.
18. Glass P., Wagner A.E., Papero P.H., Rajasingham S.R., Civitello L.A., Kjaer M.S., Coffman C.E., Getson P.R., Short B.L. Neurodevelopmental status at age five years of neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1995;127:447–57. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70082-x.
19. Ijsselstijn H., van Heijst A.F.J. Long-term outcome of children treated with neonatal extracorporeal membrane oxygenation: Increasing problems with increasing age. *Semin Perinatol* 2014;38:114–21. doi: 10.1053/j.semperi.2013.11.009.
20. Madderom M.J., Schiller R.M., Gischler S.J., van Heijst A.F., Tibboel D., Aarsen F.K., Ijsselstijn H. Growing Up After Critical Illness: Verbal, Visual-Spatial, and Working Memory Problems in Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation Survivors. *Pediatr Crit Care Med* 2016;44:1182–90. doi: 10.1097/CCM.0000000000001626.
21. Swaniker F., Kolla S., Moler F., Custer J., Grams R., Barlett R., Hirschl R. Extracorporeal life support outcome for 128 pediatric patients with respiratory failure. *J Pediatr Surg* 2000;35:197–202. doi: 10.1016/s0022-3468(00)90009-5.
22. Askenazi D.J., Ambalavanan N., Hamilton K., Cutter G., Laney D., Kaslow R., Georgeson K., Barnhart D.C., Dimmitt R.A. Acute kidney injury and renal replacement therapy independently predict mortality in neonatal and pediatric noncardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:e1–6. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181d8e348.
23. Smith A.H., Hardison D.C., Worden C.R., Fleming G.M., Taylor M.B. Acute Renal Failure During Extracorporeal Support in the Pediatric Cardiac Patient. *ASAIO J* 2009;44:412–6. doi: 10.1097/MAT.0b013e31819ca3d0.
24. Fleming G.M., Sahay R., Zappitelli M., King E., Askenazi D.J., Bridges B.C., Paden M.L., Selewski D.T., Cooper D.S. The Incidence of Acute Kidney Injury and its Effect on Neonatal and Pediatric ECMO Outcomes: A multicenter report from the KIDMO Study Group. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17:1157–69. doi: 10.1097/PCC.0000000000000970.
25. Paden M.L., Warshaw B.L., Heard M.L., Fortenberry J.D. Recovery of renal function and survival after continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:153–8. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181e2a596

Для цитирования: Синельников Ю.С., Шехмамetyев Р.М., Лазарьков П.В., Прохоров С.Н., Лыжин Е.М. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации у детей с бивентрикулярной физиологией в послеоперационном периоде. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4): 59-70. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-59-70

To cite: Sinelnikov Yu.S., Shekhmametyev R.M., Lazarkov P.V., Prokhorov S.N., Lyzhin E.M. Single-center experience of extracorporeal membrane oxygenation in children with biventricular physiology in the postoperative period. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(4): 59-70. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-59-70



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-71-79

КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СИНДРОМЕ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ**Ю.А. Аргунова, С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- В обзоре представлены современные данные о распространенности и прогностической значимости синдрома старческой астении. Приведены результаты применения реабилитационных мероприятий у данной категории пациентов, обозначены проблемы и нерешенные вопросы реабилитации при синдроме старческой астении.

Резюме

В современных условиях кардиохирургические вмешательства все чаще выполняют пациентам пожилого возраста со значимой коморбидной патологией, что определяет необходимость разработки дифференцированных подходов к ведению данной категории больных с целью оптимизации течения послеоперационного периода. Усилия, направленные системами здравоохранения в России и за рубежом, на повышение продолжительности и качества жизни, акцентируют внимание на проблеме пациентов пожилого и старческого возраста. В этой связи значимость приобретают диагностика и профилактика гериатрических синдромов, в том числе синдрома старческой астении (ССА). Представленные доказательства прогностически неблагоприятного потенциала ССА у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями актуализируют необходимость создания методов ведению данной категории пациентов. Таким образом, кардиореабилитация представляется как одна из эффективных мер, однако на сегодняшний день не разработаны безопасные и эффективные подходы для больных пожилого и старческого возраста с признаками «хрупкости». В обзоре представлены основные результаты использования программ кардиореабилитации у пациентов, в том числе после кардиохирургических вмешательств, при наличии ССА. Обозначены нерешенные проблемы реабилитации данной группы пациентов.

Ключевые слова

Синдром старческой астении • «Хрупкость» • Сердечно-сосудистые заболевания • Ишемическая болезнь сердца • Коронарное шунтирование • Реабилитация • Физические тренировки

Поступила в редакцию: 17.06.2020; поступила после доработки: 31.08.2020; принята к печати: 17.09.2020

CARDIAC REHABILITATION AND FRAILITY (A LITERATURE REVIEW)**Yu.A. Argunova, S.A. Pomeshkina, O.L. Barbarash**

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The review presents the current prevalence and prognostic significance of frailty. All existing evidence obtained in the studies examining rehabilitation potential in frail patients is reported. Perspectives, limitations, and current challenges of rehabilitation in frail patients are highlighted.

Abstract

To date, the rate of cardiac surgeries among elderly patients with significant comorbidities is gradually increasing, thereby proving the need for developing differentiated approaches to the management of these patients to optimize the course of the postoperative period. The healthcare systems in the Russian Federation and abroad have focused their efforts to improve the quality and duration of life

Для корреспонденции: Юлия Александровна Аргунова, argunova-u@mail.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Yuliya A. Argunova, argunova-u@mail.ru; address: 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

for the elderly and advanced age patients. Therefore, the diagnosis and prevention of geriatric syndromes, including frailty, is taking on new significance. Recent evidence of the prognostically unfavorable potential of frailty in patients with cardiovascular diseases has emerged the need for precise approaches to the management of this group of patients. Thus, cardiac rehabilitation seems to be one of the effective measures. However, its use is currently limited due to the absence of safe and effective approaches for the elderly and advanced age patients with frailty. The review reports the key results of using cardiac rehabilitation in frail patients who have undergone cardiac surgery. Current limitations are highlighted.

Keywords

Frailty • Cardiovascular diseases • Coronary artery disease • Coronary artery bypass grafting • Rehabilitation • Physical training

Received: 17.06.2020; received in revised form: 31.08.2020; accepted: 17.09.2020

Список сокращений

КШ – коронарное шунтирование ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССА – синдром старческой астении

Актуальность проблемы старческой астении

В современном мире отмечается стойкая тенденция к увеличению продолжительности жизни и прогрессивному старению популяции. К 2030 г. в мире прогнозируется увеличение доли людей старше 65 лет в общей популяции с 17,4 до 25,6% [1]. Вместе с тем «успешное» старение, характеризующееся сохранением высоких показателей качества жизни на всем ее протяжении, является одной из приоритетных задач здравоохранения. В 2016 г. распоряжением Правительства Российской Федерации утверждена «Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в период до 2025 года». Повышение ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации – одна из ключевых стратегических задач, озвученных президентом в мае 2018 г. Это актуализирует необходимость разработки специфических подходов к решению проблем людей пожилого и старческого возраста.

Увеличение возраста популяции ассоциировано с развитием различных гериатрических синдромов. В настоящее время большое внимание научного сообщества уделяется диагностике, своевременной первичной и вторичной профилактике, а также разработке подходов к ведению пациентов с гериатрическими синдромами, среди которых наиболее актуальными являются синдром старческой астении (ССА), или «хрупкость» (frailty). Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации геронтологов и гериатров 2018 г., старческая астения – гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящим к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и риску развития неблагоприятных исходов, потери автономности и смерти.

Количество крупных исследований по изучению распространенности ССА в различных странах ограничено отсутствием четких критериев диагностики, а также социальными, культурными, региональными, политическими различиями, которые влияют на распространенность и диагностику ССА [2]. Распространенность старческой астении наиболее широко изучена в Северной Америке, в последние несколько лет появляются данные и для европейских стран [3]. По одним данным, распространенность старческой астении составляет около 7–10% в популяции людей 65 лет и старше и, как правило, возрастает по мере увеличения возраста [4, 5]. По другим, распространенность ССА составляет 25% среди лиц пожилого возраста, не имеющих значимой сопутствующей патологии и инвалидности [1]. При этом старческая астения является одним из факторов, определяющих неблагоприятный прогноз пациентов. Благодаря исследованиям L.P. Fried с соавт. доказано, что фенотип старческой астении ассоциируется с развитием неблагоприятных исходов, таких как частые падения и переломы, снижение мобильности и функциональных возможностей, увеличение риска госпитализаций и смерти [6, 7]. По данным D. Basic и C. Shanley, старческая астения является независимым предиктором неблагоприятного исхода, в том числе госпитальной летальности, у пациентов, госпитализированных в рамках неотложной помощи [8].

Старческая астения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Важно отметить, что проблема старческой астении, безусловно, относится и к когорте пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). По данным литературы, распространенность ССА у пациентов с ССЗ варьирует от 10 до 70% в зависимости от

критериев диагностики и нозологии [1]. Так, согласно результатам ряда исследований, среди пациентов с острым коронарным синдромом распространенность ССА достигала 48%, при этом «хрупкость» ассоциировалась с риском смерти и неблагоприятного исхода в течение года, а также выступала предиктором увеличения продолжительности срока госпитализации [9–12].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что пациенты с сердечной недостаточностью демонстрируют наибольшую распространенность ССА, которая достигает 74%. В данной когорте пациентов «хрупкость» также обуславливает возрастание риска неблагоприятного исхода, инвалидизации и повторных госпитализаций, а также снижение показателей качества жизни [1, 13]. При этом наличие «хрупкости» является более значимым фактором с позиции неблагоприятного прогноза именно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с лицами пожилого возраста без таковой [14].

При рассмотрении проблемы старческой астении важно отметить, что четверть населения в возрасте старше 65 лет страдает ишемической болезнью сердца и практически половина из них подвергается хирургическому лечению; число лиц пожилого возраста в этой когорте растет. В последние годы «портрет» пациента перед кардиохирургическим вмешательством характеризуется пожилым возрастом и значимым коморбидным фоном, что актуализирует проблему старческой астении в данном контексте [15]. Так, по последним оценкам, доля пациентов старше 75 лет, подвергаемых кардиохирургическим вмешательствам, возросла с 16 (в 1990 г.) до 25% [16]. При этом известно, что на когорту пациентов старше 75 лет приходится более 70% неблагоприятных послеоперационных исходов [17], что свидетельствует об актуальности диагностики ССА и разработки подходов к ведению этой категории пациентов. По данным J. Afilalo с соавт., применение критерия «хрупкости» увеличивает прогностическую значимость шкал оценки риска осложнений госпитального периода и госпитальной летальности (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality or Major Morbidity, STS-PROMM) у пожилых пациентов при выполнении коронарного шунтирования (КШ) или клапанного вмешательства [16]. По данным D. Reichard с соавт., «хрупкость» является предиктором госпитальной и 30-дневной летальности у пациентов при изолированном КШ [18]. Кроме того, саркопения, как маркер старческой астении, также является прогностически неблагоприятным фактором смертности в отдаленном ($4,5 \pm 2,3$ года) периоде КШ [19]. Более того, результаты исследований демонстрируют значимость старческой астении как предиктора неблагоприятного исхода даже при малоинвазивных вмеша-

тельствах, таких как транскатетерная имплантация аортального клапана, подчеркивая необходимость диагностики данного состояния как дополнительного прогностического инструмента [20].

В настоящий момент в мире существуют различные методы диагностики ССА, при этом единый подход отсутствует. Преимущественно используют модифицированные опросники (шкала FRAIL, опросник PRISMA-7 и др.) и тесты физической активности, основанные на ведущих моделях развития старческой астении – фенотипической (L.P. Fried) и модели накопления «дефицитов» (K. Rockwood). Однако данные модели и опросники не были валидированы в Российской Федерации, что ограничивает их использование. В нашей стране для диагностики ССА разработан опросник «Возраст не помеха», который может применяться в совокупности с краткой батареей тестов физической активности. Алгоритм диагностики СА подробно описан в клинических рекомендациях Российской ассоциации геронтологов и гериатров [21].

Таким образом, с одной стороны, старческая астения может усугубить клиническую симптоматику и функциональное состояние пациентов, с другой – негативно повлиять на исходы хирургического лечения, нивелируя эффект операции. Пациенты с ССА имеют выраженные функциональные ограничения, в том числе физических возможностей, что не может не усугубляться в послеоперационном периоде. В то же время известно, что низкая физическая активность в послеоперационном периоде способствует потере мышечной массы, усугубляет астенизацию и проявления тревожно-депрессивных расстройств, в целом является предиктором неблагоприятного течения послеоперационного периода и ухудшения качества жизни, особенно у коморбидных лиц пожилого возраста [22–24]. В этом контексте проведение полного объема реабилитационных мероприятий, включающих физическую реабилитацию, приобретает особую важность. При этом следует учитывать, что пациенты старше 75 лет составляют около трети тех, кто направляется на кардиореабилитацию [25].

Кардиореабилитация при синдроме старческой астении

На современном этапе эффективность и безопасность кардиореабилитации, в том числе после кардиохирургических вмешательств, не вызывают сомнений. Данный вид помощи должен оказываться всем без исключения пациентам после прямой реваскуляризации миокарда для оптимизации течения послеоперационного периода, повышения качества жизни и приверженности лечению (класс доказательности I, уровень A). Без оптимальной реабилитации в послеоперационном периоде невозможно реализовать эффекты хирургического лечения [26].

Реабилитация должна быть инициирована в первые сутки послеоперационного периода. Более того, в настоящее время имеются убедительные данные о необходимости ускоренного восстановления пациентов после КШ, включающего оптимизацию анестезиологического пособия, раннюю экстубацию, сокращение сроков пребывания в отделении интенсивной терапии, раннюю мобилизацию и физическую реабилитацию [27, 28]. В 1990-х гг. B.G. Krohn с соавт. одними из первых предложили стратегию *fast-track recovery* (ускоренного восстановления) [29]. Впоследствии R. Engelman и соавт. адаптировали разработанный протокол для пациентов, перенесших КШ [30]. С 2004 г. в рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) признано преимущество ускоренного подхода к реабилитации после КШ [31].

В связи с вышесказанным возникает вопрос об особенностях реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде у пациентов с синдромом старческой астении. Следует ли выявлять ССА и учитывать наличие синдрома при разработке программы реабилитации после кардиохирургических вмешательств? Влияет ли данный факт на сроки начала и объем реабилитационных мероприятий? Безусловно, ССА сказывается на течении заболевания и послеоперационного периода. Влияние данного фактора на прогноз при различных нозологиях описано нами выше; очевидна необходимость своевременной диагностики данного состояния. Таким образом, несмотря на неоспоримые доказательства роли старческой астении как предиктора неблагоприятного исхода у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе после кардиохирургических вмешательств, на сегодняшний день мы не имеем достаточно данных о реабилитации таких пациентов [32]. В настоящее время исследования в данном направлении ограничены, опубликованы результаты лишь единичных зарубежных работ, посвященных реабилитации пациентов с ССА. Более того, «хрупкие» пациенты в большинстве случаев исключались из исследований по кардиореабилитации ввиду низкой переносимости нагрузок или саркопении [33]. Остается до конца неясным, можно ли в полной мере экстраполировать подход к реабилитации, применяемый в общей когорте пациентов, на пациентов с ССА.

В литературе описаны результаты использования реабилитационных программ в когорте здоровых лиц пожилого возраста без ССЗ. Согласно имеющимся данным, физические тренировки с индивидуально подобранной нагрузкой, проводимые в группе лиц пожилого возраста, способствуют улучшению функционального статуса и качества жизни. При этом пациенты с исходно высоким риском инвалидизации демонстрируют наибольшие пре-

имущества после такого рода реабилитационных программ за счет повышения толерантности к физической нагрузке и снижения риска падений [34, 35]. Более того, физическая реабилитация данной группы пациентов способствует коррекции проявлений ССА. Так, на фоне 12-месячного курса контролируемых физических тренировок в сочетании с домашними тренировками отмечено достоверное уменьшение выраженности проявлений старческой астении, оцененной объективными методами, у пожилых пациентов [34]. Тем не менее, на современном этапе данные о том, могут ли эти положительные результаты быть применены к пациентам в аспекте кардиореабилитации после кардиохирургических вмешательств, немногочисленны.

К сожалению, в Российской Федерации не представлены результаты исследований, посвященных использованию программ реабилитации среди пациентов кардиохирургического профиля с ССА. В зарубежной литературе имеются лишь единичные публикации касательно определенных групп пациентов. Так, по результатам метаанализа, проведение реабилитационных мероприятий у «хрупких» пожилых пациентов после хирургической коррекции патологии клапанного аппарата сердца демонстрирует безусловную эффективность в улучшении физического статуса и показателей качества жизни [36]. S. Eichler с соавт. применяли комплексную программу реабилитации пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана, в которую входили обучение, консультации по диете, психологическая поддержка, а также физические тренировки с использованием велотренажера и/или занятия скандинавской ходьбой. Авторы оценили динамику количества пациентов с ССА до и после реабилитации. Продемонстрировано, что число «хрупких» пациентов уменьшилось на 9% после курса реабилитационных мероприятий. К недостаткам данного исследования следует отнести отсутствие контрольной группы и рандомизации [37]. Результаты исследования G.S. Ribeiro с соавт. также показали уменьшение выраженности старческой астении у пациентов после транскатетерной имплантации аортального клапана и «открытой» коррекции порока аортального клапана на фоне тредмил-тренировок в сочетании с дыхательными упражнениями [38]. У пациентов старческого возраста после КШ при включении силовых нагрузок и упражнений для тренировки баланса в дополнение к аэробным тренировкам отмечено повышение толерантности к физическим нагрузкам [39].

Так же, как и для общей когорты пациентов после кардиохирургических вмешательств, для пациентов с ССА ранняя мобилизация является безопасной, не сопряжена с возрастанием числа осложнений и демонстрирует преимущество, способствуя оптимизации течения послеоперационного периода.

По данным М.Р. Doyle с соавт. (2019), выполнение реабилитационных мероприятий в виде аэробных нагрузок пациентам в течение двух недель после кардиохирургических вмешательств было безопасным и эффективным в отношении функциональных параметров нагрузочных тестов [28]. Результаты исследований позволяют утверждать, что больным группы риска должна быть проведена оценка на предмет ССА при поступлении в профильное медицинское учреждение и по возможности при выписке [40]. Пациенты с диагностированным ССА должны быть в приоритетном порядке включены в программу ранней кардиореабилитации в зависимости от их функционального состояния, оцененного с помощью теста шестиминутной ходьбы и краткой батареи тестов физической активности. Такой подход помимо эффективности в отношении функционального статуса пациентов способствует увеличению комплаентности к реабилитационным мероприятиям на 18% [41]. Кроме того, раннее включение в программу реабилитации на госпитальном этапе улучшает подготовленность пациентов к амбулаторному этапу [42].

По данным Т. Morisawa с соавт., использование физической реабилитации у лиц старческого возраста ($76,8 \pm 8,5$ года) ассоциируется с улучшением показателей качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам, оцененной с помощью теста шестиминутной ходьбы [43]. Схожие результаты продемонстрированы S. Baldasseroni с соавт.: помимо прироста дистанции шестиминутной ходьбы по данным кардиомульмонального нагрузочного теста отмечено увеличение показателя пикового потребления кислорода на фоне четырехнедельного курса физической реабилитации, что является предиктором благоприятного прогноза [44]. В исследовании С. Macchi с соавт. ранняя реабилитация после кардиохирургических вмешательств у пациентов старше 75 лет помимо прироста дистанции шестиминутной ходьбы демонстрировала улучшение показателей качества жизни по сравнению с поздним началом реабилитационных мероприятий при отсутствии значимых осложнений на фоне их выполнения [45].

В настоящий момент проблема ведения пациентов с ССА приобретает особую актуальность и вызывает широкий научный интерес. Большое число работ посвящено разработке критериев диагностики данного состояния и определению его прогно-

стической значимости в различных группах пациентов. Тем не менее четкие критерии диагностики ССА, которые могут быть использованы в качестве скрининга в реальной клинической практике, по-прежнему не определены. При этом не вызывает сомнений, что проявления старческой астении, особенно у пациентов с ССЗ, являются независимым прогностически неблагоприятным фактором вне зависимости от конкретной нозологии, в том числе усугубляющим течение послеоперационного периода при кардиохирургических вмешательствах.

Не вызывает сомнений тот факт, что в послеоперационном периоде следует свести к минимуму время иммобилизации пациентов, в том числе с ССА. Однако применяемые в проведенных исследованиях подходы весьма разнородны, отсутствует четкое представление, как именно следует подходить к реабилитации таких пациентов; не разработаны протоколы реабилитационных мероприятий у «хрупких» пациентов. Тем не менее имеются данные, свидетельствующие о важности индивидуального подбора нагрузок по результатам нагрузочного теста, включения в комплексную программу реабилитации компонента аэробных тренировок и ее раннего начала [36]. Остается не до конца изученным вопрос, насколько рано следует и возможно с позиций безопасности начинать реабилитацию данной когорты пациентов и какую программу реабилитации выбрать.

Таким образом, оценка эффективности и безопасности физических нагрузок в рамках ранней реабилитации у больных ССА и разработка персонализированной программы реабилитации для данной когорты пациентов являются актуальными с научной и практической точки зрения задачами и требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Ю.А. Аргунова заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Помешкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена в рамках поискового научного исследования №21 «Разработка технологии ранней реабилитации после операции коронарного шунтирования у пациентов с синдромом старческой астении».

Информация об авторах

Аргунова Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-8079-5397

Author Information Form

Argunova Yuliya A., Ph.D., a researcher at the Laboratory of Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0003-3333-216X

Помешкина Светлана Александровна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией реабилитации отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3333-216X

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Pomeshkina Svetlana A., Ph.D., Head of the Laboratory of Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3333-216X

Barbarash Olga L., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

АЮА – интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПСА – интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – интерпретация данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

AyA – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PSA – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vigorito C., Abreu A., Ambrosetti M., Belardinelli R., Corrà U., Cupples M. et al. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(6): 577-590. doi:10.1177/2047487316682579.
- Кривошапова К.Е., Вегнер Е.А., Барбараш О.Л. Синдром старческой астении. Что нужно знать терапевту и кардиологу? *Терапевтический архив.* 2020; 92 (1): 62–68. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000279.
- Cesari M., Leeuwenburgh C., Lauretani F., Onder G., Bandinelli S., Maraldi C. et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 1142-1148. doi: 10.1093/ajcn/83.5.1142.
- Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56: 146-156. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.
- Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(8): 1487-1492. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
- Ensrud K.E., Ewing S.K., Taylor B.C., Fink H.A., Cawthon P.M., Stone K.L. et al. Comparison of 2 frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 382-389. doi: 10.1001/archinternmed.2007.113.
- Senn N., Monod S. Development of a comprehensive approach for the early diagnosis of geriatric syndromes in general practice. *Front Med.* 2015; 2: 78. doi: 10.3389/fmed.2015.00078.
- Basic D., Shanley C. Frailty in an older inpatient population: using the clinical frailty scale to predict patient outcomes. *J Aging Health* 2015; 27: 670–685. doi: 10.1177/0898264314558202.
- Sanchis J., Bonanad C., Ruiz V., Fernandes J., Garsia-Blas S., Mainar L. et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2014; 168: 784-791. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.022.
- Ekerstad N., Swahn E., Janzon M., Alfredsson J., Löfmark R., Lindenberg M. Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; 21: 1216-1224. doi: 10.1177/2047487313490257.
- White H.D., Westerhout C.M., Alexander K.P., Roe M.T., Winters K.J., Cyr D.D. et al.; TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the Targeted platelet Inhibition to Clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016; 5: 231-242. doi: 10.1177/2048872615581502.
- Sujino Y., Tanno J., Nakano S., Funada S., Hosoi Y., Senbonmatsu T. et al. Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥85 years) with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol.* 2015; 66: 263–268. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.12.001.
- McNallan S.M., Singh M., Chamberlain A.M., Kane R.L., Dunlay S.M., Redfield M.M. et al. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community. *JACC Heart Fail.* 2013; 1: 135-141. doi: 10.1016/j.jchf.2013.01.002.
- Testa G., Liguori I., Curcio F., Russo G., Bulli G., Galizia G. et al. Multidimensional frailty evaluation in elderly outpatients with chronic heart failure: A prospective study. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(10): 1115-1117. doi:10.1177/2047487319827460.
- Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А., Иванов С.В., Сумин А.Н., Самородская И.В., Барбараш Л.С. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019; 18(2): 58-64. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-58-64.
- Afilalo J., Mottillo S., Eisenberg M.J., Alexander K.P., Noiseux N., Perrault L.P. et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Methods and results. Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012; 5: 222–228. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.963157.

17. Nashef S.A., Roques F., Sharples L., Nilsson J., Smith C., Goldstone A.R., Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 ; 41 (4) : 734-744. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
18. Reichart D., Rosato S., Nammias W., Onorati F., Dalén M., Castro L. et al. Clinical frailty scale and outcome after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 54(6): 1102-1109. doi: 10.1093/ejcts/ezy222.
19. Okamura H., Kimura N., Mieno M., Yuri K., Yamaguchi A. Preoperative sarcopenia is associated with late mortality after off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020; ezz378. doi: 10.1093/ejcts/ezz378.
20. Green P., Arnold S.V., Cohen D.J., Kirtane A.J., Kodali S.K., Brown D.L. et al. Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER Trial). *Am J Cardiol.* 2015; 116: 264-269. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.061.
21. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; 1: 11-46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
22. Wall B.T., Dirks M.L., van Loon L.J. Skeletal muscle atrophy during short-term disuse: implications for age-related sarcopenia. *Ageing Res Rev.* 2013; 12: 898-906. doi:10.1016/j.arr.2013.07.003.
23. Berry S.D., Samelson E.J., Bordes M., Broe K., Kiel D.P. Survival of aged nursing home residents with hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64: 771-777. doi:10.1093/gerona/glp019.
24. Ennis S., Lobley G., Worrall S., Powell R., Kimani P.K., Khan A.J., Banerjee P., Barker T., McGregor G. Early initiation of post-sternotomy cardiac rehabilitation exercise training (SCAR): study protocol for a randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ Open.* 2018; 8(3): e019748. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019748.
25. Giallauria F., Vigorito C., Tamarin R., Fattiroli F., Ambrosetti M., De Feo S. et al.; ISYDE-2008 Investigators of the Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation and Prevention. Cardiac rehabilitation in very old patients: data from the Italian Survey on Cardiac Rehabilitation-2008 (ISYDE-2008)—official report of the Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation, and Epidemiology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65: 1353-1361. doi: 10.1093/gerona/gql138.
26. Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г., Князева Т.А., Лямина Н.П. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *CardioСоматика.* 2016; 7(3-4): 5-71.
27. Inozemtseva A.A., Argunova Y.A., Pomeschkina S.A. Early rehabilitation after coronary artery bypass grafting: limitations and prospects. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017; 6(4):129-132. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-129-132.
28. Doyle M.P., Indraratna P., Tardo D.T., Peeceeyen S.C., Peoples G.E. Safety and efficacy of aerobic exercise commenced early after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(1): 36-45. doi:10.1177/2047487318798924.
29. Krohn B.G., Kay J.H., Mendez M.A., Zubiate P., Kay G.L. Rapid sustained recovery after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 100:194-197.
30. Engelman R.M., Rousou J.A., Flack J.E. 3rd, Deaton D.W., Humphrey C.B., Ellison L.H. et al. Fast-track recovery of the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg.* 1994; 58(6): 1742-1746. doi:10.1016/0003-4975(94)91674-8.
31. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R., Edwards F.H., Ewy G.A., Gardner T.J. et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation.* 2004; 5(14): e340-437.
32. Gielen S., Simm A. Frailty and cardiac rehabilitation: A long-neglected connection. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(14): 1488-1489. doi: 10.1177/2047487317707842.
33. Kumar K.R., Pina I.L. Cardiac rehabilitation in older adults: New options. *Clin Cardiol.* 2020; 43(2): 163-170. doi: 10.1002/clc.23296.
34. Cesari M., Vellas B., Hsu F.C., Newman A.B., Doss H., King A.C. et al.; LIFE Study Group. A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons – results from the LIFE-P study. *Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015; 70: 216-222. doi: 10.1093/gerona/glu099.
35. Giné-Garriga M., Roqué-Fíguls M., Coll-Planas L., Sitjà-Rabert M., Salvà A. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 95: 753-769. doi: 10.1016/j.apmr.2013.11.007.
36. Tamuleviciute-Prasciene E., Drulyte K., Jurenaite G., Kubilius R., Bjarnason-Wehrens B. Frailty and exercise training: how to provide best care after cardiac surgery or intervention for elder patients with valvular heart disease. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:9849475. doi: 10.1155/2018/9849475.eCollection 2018.
37. Eichler S., Salzwedel A., Reibis R., Nothroff J., Harnath A., Schikora M. et al. Multicomponent cardiac rehabilitation in patients after transcatheter aortic valve implantation: Predictors of functional and psychocognitive recovery. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(3): 257-264. doi: 10.1177/2047487316679527.
38. Ribeiro G.S., Melo R.D., Deresz L.F., Dal Lago P., Pontes M.R., Karsten M. Cardiac rehabilitation programme after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017 May;24(7):688-697. doi: 10.1177/2047487316686442.
39. Busch J.C., Lillou D., Wittig G., Bartsch P., Willemssen D., Oldridge N. et al. Resistance and balance training improves functional capacity in very old participants attending cardiac rehabilitation after coronary bypass surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Dec;60(12):2270-6. doi: 10.1111/jgs.12030.
40. Tran D.T.T., Tu J.V., Dupuis J.Y., Bader Eddeen A., Sun L.Y. Association of frailty and long-term survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(15): e009882. doi: 10.1161/JAHA.118.009882.
41. Afilalo J. Evaluating and Treating Frailty in Cardiac Rehabilitation. *Clin Geriatr Med.* 2019; 35(4): 445-457. doi: 10.1016/j.cger.2019.07.002.
42. Goldfarb M., Afilalo J., Chan A., Herscovici R., Cercek B. Early mobility in frail and non-frail older adults admitted to the cardiovascular intensive care unit. *J Crit Care.* 2018; 47: 9-14. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.05.013.
43. Morisawa T., Ueno K., Fukuda Y., Kanazawa N., Kawaguchi H., Zaiki R. et al. Significance of sequential cardiac rehabilitation program through inter-hospital cooperation between acute care and rehabilitation hospitals in elderly patients after cardiac surgery in Japan. *Heart Vessels.* 2017; 32(10): 1220-1226. doi:10.1007/s00380-017-0983-6.
44. Baldasseroni S., Pratesi A., Francini S., Pallante R., Barucci R., Orso F. et al. Cardiac rehabilitation in very old adults: effect of baseline functional capacity on treatment effectiveness. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64(8):1640-1645. doi: 10.1111/jgs.14239.
45. Macchi C., Fattiroli F., Lova R.M., Conti A.A., Luisi M.L., Intini R. et al. Early and late rehabilitation and physical training in elderly patients after cardiac surgery. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007; 86(10): 826-834. doi: 10.1097/PHM.0b013e318151fd86.

REFERENCES

1. Vigorito C., Abreu A., Ambrosetti M., Belardinelli R., Corrà U., Cupples M. et al. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(6): 577-590. doi:10.1177/2047487316682579.
2. Krivoshapova K.E., Vegner E.A., Barbarash O.L. Frailty syndrome. What physicians and cardiologists need to know? *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (1): 62–68. (In Russian). doi: 10.26442/00403660.2020.01.000279.
3. Cesari M., Leeuwenburgh C., Lauretani F., Onder G., Bandinelli S., Maraldi C. et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 1142-1148. doi: 10.1093/ajcn/83.5.1142.
4. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56: 146-156. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.
5. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(8): 1487-1492. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
6. Ensrud K.E., Ewing S.K., Taylor B.C., Fink H.A., Cawthon P.M., Stone K.L. et al. Comparison of 2 frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 382-389. doi: 10.1001/archinternmed.2007.113.
7. Senn N., Monod S. Development of a comprehensive approach for the early diagnosis of geriatric syndromes in general practice. *Front Med.* 2015; 2: 78. doi: 10.3389/fmed.2015.00078.
8. Basic D., Shanley C. Frailty in an older inpatient population: using the clinical frailty scale to predict patient outcomes. *J Aging Health* 2015; 27: 670–685. doi: 10.1177/0898264314558202.
9. Sanchis J., Bonanad C., Ruiz V., Fernandes J., Garsia-Blas S., Mainar L. et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2014; 168: 784-791. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.022.
10. Ekerstad N., Swahn E., Janzonet M., Alfredsson J., Löfmark R., Lindenberger M. et al. Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; 21: 1216-1224. doi: 10.1177/2047487313490257.
11. White H.D., Westerhout C.M., Alexander K.P., Roe M.T., Winters K.J., Cyr D.D. et al.; TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016; 5: 231-242. doi: 10.1177/2048872615581502.
12. Sujino Y., Tanno J., Nakano S., Funada S., Hosoi Y., Senbonmatsu T. et al. Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥85 years) with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol.* 2015; 66: 263–268. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.12.001.
13. McNallan S.M., Singh M., Chamberlain A.M., Kane R.L., Dunlay S.M., Redfield M.M. et al. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community. *JACC Heart Fail.* 2013; 1: 135-141. doi: 10.1016/j.jchf.2013.01.002.
14. Testa G., Liguori I., Curcio F., Russo G., Bulli G., Galizia G. et al. Multidimensional frailty evaluation in elderly outpatients with chronic heart failure: A prospective study. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(10): 1115-1117. doi:10.1177/2047487319827460.
15. Barbarash O.L., Zhidkova I.I., Shibanova I.A., Ivanov S.V., Sumin A.N., Samorodskaya I.V., Barbarash L.S. The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019; 18(2): 58-64. (In Russian). doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-58-64.
16. Afilalo J., Mottillo S., Eisenberg M.J., Alexander K.P., Noiseux N., Perrault L.P. et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Methods and results. Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012; 5: 222–228. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.963157.
17. Nashef S.A., Roques F., Sharples L., Nilsson J., Smith C., Goldstone A.R., Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41 (4) : 734-744. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
18. Reichart D., Rosato S., Nammas W., Onorati F., Dalén M., Castro L. et al. Clinical frailty scale and outcome after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 54(6): 1102-1109. doi: 10.1093/ejcts/ezy222.
19. Okamura H., Kimura N., Mieno M., Yuri K., Yamaguchi A. Preoperative sarcopenia is associated with late mortality after off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020; ezz378. doi: 10.1093/ejcts/ezz378.
20. Green P., Arnold S.V., Cohen D.J., Kirtane A.J., Kodali S.K., Brown D.L. et al. Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER Trial). *Am J Cardiol.* 2015; 116: 264-269. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.061.
21. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M. et al. Clinical guidelines frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020; 1: 11–46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. (in Russian)
22. Wall B.T., Dirks M.L., van Loon L.J. Skeletal muscle atrophy during short-term disuse: implications for age-related sarcopenia. *Ageing Res Rev.* 2013; 12: 898–906. doi:10.1016/j.arr.2013.07.003.
23. Berry S.D., Samelson E.J., Bordes M., Broe K., Kiel D.P. Survival of aged nursing home residents with hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64: 771-777. doi:10.1093/gerona/glp019.
24. Ennis S., Lobley G., Worrall S., Powell R., Kimani P.K., Khan A.J., Banerjee P., Barker T., McGregor G. Early initiation of post-sternotomy cardiac rehabilitation exercise training (SCAR): study protocol for a randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ Open.* 2018; 8(3): e019748. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019748.
25. Giallauria F., Vigorito C., Tramarin R., Fattirolli F., Ambrosetti M., De Feo S. et al.; ISYDE-2008 Investigators of the Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation and Prevention. Cardiac rehabilitation in very old patients: data from the Italian Survey on Cardiac Rehabilitation-2008 (ISYDE-2008)—official report of the Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation, and Epidemiology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65: 1353-1361. doi: 10.1093/gerona/gql138.
26. Bokeriya L.A., Aronov D.M., Barbarash O.L., Bubnova M.G., Knyazeva T.A., Lyamina N.P. et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics.* 2016; 7 (3-4): 5-71. (In Russian).
27. Inozemtseva A.A., Argunova Y.A., Pomeschkina S.A. Early rehabilitation after coronary artery bypass grafting: limitations and prospects. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017; 6(4):129-132. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-129-132. (In Russian).
28. Doyle M.P., Indraratna P., Tardo D.T., Peeceeyen S.C., Peoples G.E. Safety and efficacy of aerobic exercise commenced early after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(1): 36-45. doi:10.1177/2047487318798924.

29. Krohn B.G., Kay J.H., Mendez M.A., Zubiate P., Kay G.L. Rapid sustained recovery after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 100:194-197.
30. Engelman R.M., Rousou J.A., Flack J.E. 3rd, Deaton D.W., Humphrey C.B., Ellison L.H. et al. Fast-track recovery of the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg.* 1994; 58(6): 1742-1746. doi:10.1016/0003-4975(94)91674-8.
31. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R., Edwards F.H., Ewy G.A., Gardner T.J. et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation.* 2004; 5(14): e340-437.
32. Gielen S., Simm A. Frailty and cardiac rehabilitation: A long-neglected connection. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(14): 1488-1489. doi: 10.1177/2047487317707842.
33. Kumar K.R., Pina I.L. Cardiac rehabilitation in older adults: New options. *Clin Cardiol.* 2020; 43(2): 163-170. doi: 10.1002/clc.23296.
34. Cesari M., Vellas B., Hsu F.C., Newman A.B., Doss H., King A.C. et al.; LIFE Study Group. A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons – results from the LIFE-P study. *Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015; 70: 216-222. doi: 10.1093/gerona/glu099.
35. Giné-Garriga M., Roqué-Fíguls M., Coll-Planas L., Sitjà-Rabert M., Salvà A. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 95: 753-769. doi: 10.1016/j.apmr.2013.11.007.
36. Tamuleviciute-Prasciene E., Drulyte K., Jurenaite G., Kubilius R., Bjarnason-Wehrens B. Frailty and exercise training: how to provide best care after cardiac surgery or intervention for elder patients with valvular heart disease. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:9849475. doi: 10.1155/2018/9849475.eCollection 2018.
37. Eichler S., Salzwedel A., Reibis R., Nothroff J., Harnath A., Schikora M. et al. Multicomponent cardiac rehabilitation in patients after transcatheter aortic valve implantation: Predictors of functional and psychocognitive recovery. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(3): 257-264. doi: 10.1177/2047487316679527.
38. Ribeiro G.S., Melo R.D., Deresz L.F., Dal Lago P., Pontes M.R., Karsten M. Cardiac rehabilitation programme after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017 May;24(7):688-697. doi: 10.1177/2047487316686442.
39. Busch J.C., Lillou D., Wittig G., Bartsch P., Willemssen D., Oldridge N. et al. Resistance and balance training improves functional capacity in very old participants attending cardiac rehabilitation after coronary bypass surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Dec;60(12):2270-6. doi: 10.1111/jgs.12030.
40. Tran D.T.T., Tu J.V., Dupuis J.Y., Bader Eddeen A., Sun L.Y. Association of frailty and long-term survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(15): e009882. doi: 10.1161/JAHA.118.009882.
41. Afilalo J. Evaluating and Treating Frailty in Cardiac Rehabilitation. *Clin Geriatr Med.* 2019; 35(4): 445-457. doi: 10.1016/j.cger.2019.07.002.
42. Goldfarb M., Afilalo J., Chan A., Herscovici R., Cercek B. Early mobility in frail and non-frail older adults admitted to the cardiovascular intensive care unit. *J Crit Care.* 2018; 47: 9-14. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.05.013.
43. Morisawa T., Ueno K., Fukuda Y., Kanazawa N., Kawaguchi H., Zaiki R. et al. Significance of sequential cardiac rehabilitation program through inter-hospital cooperation between acute care and rehabilitation hospitals in elderly patients after cardiac surgery in Japan. *Heart Vessels.* 2017; 32(10): 1220-1226. doi:10.1007/s00380-017-0983-6.
44. Baldasseroni S., Pratesi A., Francini S., Pallante R., Barucci R., Orso F. et al. Cardiac rehabilitation in very old adults: effect of baseline functional capacity on treatment effectiveness. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64(8):1640-1645. doi: 10.1111/jgs.14239.
45. Macchi C., Fattirolli F., Lova R.M., Conti A.A., Luisi M.L., Intini R. et al. Early and late rehabilitation and physical training in elderly patients after cardiac surgery. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007; 86(10): 826-834. doi: 10.1097/PHM.0b013e318151fd86.

Для цитирования: Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Кардиореабилитация при синдроме старческой астении. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020;9(4): 71-79. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-71-79

To cite: Argunova Yu.A., Pomeschkina S.A., Barbarash O.L. Cardiac rehabilitation and frailty (a literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(4): 71-79. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-71-79



УДК 616-002.2

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-80-87

ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И МУТАЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА НА КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АТЕРОГЕНЕЗА

А.М. Маркин¹, Ю.В. Маркина¹, Т.В. Толстик¹, А.И. Богатырева¹, И.А. Собенин²,
А.Н. Орехов^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека», ул. Цюрупы 3, Москва, Российская Федерация, 117418; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15А, Москва, Российская Федерация, 121552; ³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская 8, Москва, Российская Федерация, 125315

Основные положения

• Данные последних лет свидетельствуют о главенствующей роли хронического воспаления в формировании атеросклеротической бляшки в стенках сосудов. На данный момент перед исследователями стоит вопрос о роли мутаций митохондриального генома в этом процессе.

Резюме

В настоящее время одним из наиболее распространенных возрастных заболеваний является атеросклероз коронарных артерий, впоследствии вызывающий заболевания сердечно-сосудистой системы. Инфаркт и инсульт – осложнения атеросклеротического процесса вследствие критического сужения артерий соответствующей локализации. Атеросклероз представляет собой воспалительное заболевание и поражает различные артерии в организме человека. Патологический процесс сопровождается очаговым утолщением интимы пораженных артерий, в которых по мере прогрессирования заболевания образуются атеросклеротические бляшки. Одним из перспективных направлений изучения патогенеза атеросклероза является исследование мозаичности атеросклеротических поражений, их локального или очагового характера. В настоящее время существует множество гипотез, объясняющих этот феномен, но, на наш взгляд, наиболее убедительным представляется генетическое обоснование мозаичности атеросклеротических поражений. Вариации в генах ядра и митохондрий клеток артериальной стенки, безусловно, влияют на развитие атеросклероза. Выявление таких изменений можно рассматривать для оценки предрасположенности к заболеванию, его прогрессирования и прогноза.

Ключевые слова Атеросклероз • Митохондрии • Воспаление • Интима

Поступила в редакцию: 04.07.2020; поступила после доработки: 25.08.2020; принята к печати: 21.09.2020

INFLUENCE OF INFLAMMATION AND MITOCHONDRIAL MUTATIONS ON CELLULAR MECHANISMS OF ATHEROGENESIS

А.М. Markin¹, Yu.V. Markina¹, T.V. Tolstik¹, A.I. Bogatyreva¹, I.A. Sobenin², A.N. Orekhov^{1,3}

¹ Federal State Budget Scientific Institution “Research Institute of Human Morphology”, 3, Tsyurupy St., Moscow, Russian Federation, 117418; ² Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Cardiology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, Russian Federation, 121552; ³ Federal State Budget Scientific Institution “Research Institute of General Pathology and Pathophysiology”, 8, Baltiyskaya St., Moscow, Russian Federation, 125315

Highlights

• Recent data have stated a major role of chronic inflammation contributing to the build-up of atherosclerotic plaques in the blood vessel walls. The role of mitochondrial mutations in this process remains an issue of concern for the whole biomedical society.

Для корреспонденции: Александр Михайлович Маркин, alexander.markin.34@gmail.com; адрес: ул. Цюрупы 3, Москва, Россия, 117418

Corresponding author: Alexander M. Markin, alexander.markin.34@gmail.com; address: 3, Tsyurupy St., Moscow, Russian Federation, 117418

Abstract

Atherosclerosis is a leading cause of cardiovascular diseases. It is responsible for heart attacks and strokes due to the critical narrowing of the arteries. Atherosclerosis is an inflammatory disease that affects various arteries in the human body. The pathological process is accompanied by the focal thickening of the intima of the affected arteries. The last contributes to plaques building up as the disease progresses. The exploration of atherosclerotic mosaicism, either local or focal, is regarded as one of the most promising research areas. Many hypotheses have been suggested to explain this phenomenon. We suppose that mosaic atherosclerotic lesions are caused by genetic variations. Variations in the nuclear and mitochondrial genes of the arterial wall cells affect the development of atherosclerosis. The presence of these variations may be considered as novel markers suggesting the disease predisposition, its progression, and potential prognosis.

Keywords

Atherosclerosis • Mitochondria • Inflammation • Intima

Received: 04.07.2020; received in revised form: 25.08.2020; accepted: 21.09.2020

Список сокращений

АФК	— активные формы кислорода	LDLR	— рецептор липопротеинов низкой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	LncRNAs	— длинные некодирующие РНК
мтДНК	— митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота	PCSK9	— пропротеинконвертаза субтилизин / кексин типа 9
тРНК	— транспортная рибонуклеиновая кислота		

Введение

В настоящее время ключевая роль в образовании атеросклеротических поражений отводится нарушению эндотелиальной проницаемости [1], модификациям липопротеинов [2], воспалению, иммунным расстройствам [3] и генетическим нарушениям [4–6]. Разными научными группами проведено огромное количество исследований генетической составляющей факторов риска развития атеросклероза [7–9]. Изучение митохондриального генома является неотъемлемой частью анализа генетических нарушений, связанных с предрасположенностью к атеросклеротическим поражениям [10].

Атерогенез на клеточном уровне

Атеросклероз возникает и развивается в интиме артерий. Интима – это образование со сложной архитектурой и неоднородным клеточным составом. Она обращена к просвету сосуда монослоем эндотелиальных клеток, которые играют ключевую роль в перемещении клеток и неклеточных компонентов крови из артериального русла в стенку сосуда [11]. Интима заселена разными типами клеток [12]. Иммунные клетки, такие как макрофаги (3–5%), дендритные клетки (0,3%) и другие, расположены вблизи эндотелия. Далее располагаются удлиненные гладкомышечные клетки (70%) и перициты или перicyтоподобные клетки (25–30%) [13]. Последние могут выполнять функции фагоци-

тов, способны секретировать провоспалительные цитокины [14], а также выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток [15]. Эффективность перицитов ниже в сравнении с «профессиональными» иммунными клетками, но благодаря количеству они способны активно участвовать в реализации механизмов врожденного иммунитета.

При атеросклеротических поражениях изменяется клеточный состав интимы [16]. Наблюдается локальное увеличение числа клеток, особенно макрофагов и гематогенных клеток. Перicyтоподобные клетки, макрофаги и некоторые гладкомышечные клетки накапливают липиды, превращаясь в пенные клетки, что является самым ранним и наиболее заметным проявлением атерогенеза на клеточном уровне. Источником липидов являются многократно модифицированные частицы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые циркулируют в крови, а подвергаясь модификациям, дезаилированию и окислению, становятся все более атерогенными [17, 18].

Модифицированные ЛПНП стимулируют фагоцитарную активность субэндотелиальных макрофагов и перицитов. После фагоцитоза секретируются воспалительные цитокины, которые привлекают моноциты и другие иммунные клетки в очаг воспаления. Воспалительные цитокины способствуют накоплению внутриклеточных липидов, что приводит к разрыву клеточных контактов

в трехмерной сети перипитоподобных клеток [19]. Это сопровождается усилением пролиферативной активности и стимуляцией синтеза компонентов внеклеточного соединительного матрикса [20]. Такие процессы характерны для репаративной фазы воспалительной реакции. После этого на месте воспаления остается небольшое утолщение ткани интимы. С течением времени очаговое уплотнение становится диффузным [21, 22]. Таким образом, нарушение иммунного ответа является причиной хронизации воспаления, а ответ врожденного иммунитета – пусковым механизмом образования пенных клеток. В этой ситуации возникает важный вопрос: какие генетические факторы играют основную роль в атерогенезе?

Вариации ядерного генома, связанные с атеросклерозом

В последнее десятилетие исследователи широко применяли подход, заключающийся в поиске ассоциаций между однонуклеотидными вариациями и заболеваниями [23, 24]. В одной из работ проанализированы генетические данные и профили экспрессии генов нескольких тканей (артериальной стенки, пораженной атеросклерозом; сонной артерии, печени, скелетных мышц, висцерального жира, подкожного жира и цельной крови пациентов с ишемической болезнью сердца). В результате выявлено 30 регуляторных генных сетей и идентифицированы гены-кандидаты (*AIP*, *DRAP1*, *POLR2I* и *PQBPI*), участвующие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [25], что является началом достижения целей персонализированной медицины. В целом к настоящему времени обнаружено около 60 различных изменений в геноме, связанных с ишемической болезнью сердца. Некоторые из них связаны с дисфункцией эндотелиальных клеток. Другими кандидатами, которые могут быть вовлечены в развитие атеросклероза, являются гены клеточной адгезии, миграции лейкоцитов, коагуляции, воспаления, дифференцировки клеток гладких мышц сосудов и гены, регулирующие энергетический обмен [26].

Для установления факторов риска развития атеросклероза проведено огромное количество генетических исследований [27, 28]. Доказано, что риск сердечно-сосудистых заболеваний повышен среди владельцев гаплогруппы I1 (Y-ДНК). Y-хромосома этих индивидуумов обогащена регуляторными вариантами хроматина, связанными с развитием ишемической болезни сердца [29]. Недавно обнаружены четыре новых однонуклеотидных полиморфизма, которые специфически связаны с аневризмой брюшной аорты [30]. В целом аневризма аорты характеризуется патогенезом, сходным с атеросклерозом, а именно: инфильтрацией воспалительными клетками стенки сосуда, деградацией внеклеточного матрикса и дисфункцией клеток гладких мышц сосудов [31].

Помимо мутаций в кодирующих областях генов изменения в регуляторных областях способны влиять на экспрессию генов. Длинные некодирующие РНК (lncRNAs), которые содержат более 200 нуклеотидов, играют роль в регуляции экспрессии различных генов. Последние данные свидетельствуют о влиянии экспрессии lncRNAs на пролиферацию клеток гладких мышц сосудов и апоптоз, что, в свою очередь, увеличивает риск развития аневризмы аорты и атеросклероза [32]. Механизм может быть следующий: сверхэкспрессия lncRNA-p21 увеличивает уровни матричной РНК и белка нижестоящих генов-мишеней *p53*, *Puma*, *Bax*, *Noxa* и *MDM2*, что согласуется с их ролью в регуляции пролиферации и апоптоза клеток [33]. Важно, что экспрессия lncRNA подавляется в атеросклеротических бляшках у мышей ApoE^{-/-}. Кроме того, на экспрессию lncRNA влияют несколько связанных с атеросклерозом однонуклеотидных полиморфизмов в локусе 9p21. Данные полиморфные сайты связаны с риском развития онкологических и метаболических заболеваний, таких как атеросклероз, остеопороз, ожирение и сахарный диабет 2-го типа [34–36].

Достаточно подробно исследованы генетические нарушения в случае семейной гиперхолестеринемии. Это в некоторой степени сходное с атеросклерозом заболевание развивается при наличии патогенных вариантов генов, кодирующих рецептор ЛПНП (LDLR), его лиганд – аполипопротеин В или пропротеинконвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). PCSK9 играет важную роль в регуляции метаболизма холестерина. Связывание PCSK9 с EGF-A (внеклеточным доменом LDLR) приводит к деградации рецептора ЛПНП. Уменьшение экспрессии LDLR вызывает снижение метаболизма липопротеинов низкой плотности, что может привести к гиперхолестеринемии [37, 38]. Более редкими причинами являются патогенные варианты генов, кодирующих аполипопротеин Е и STAP1 [39]. Описанные выше генетические нарушения, как правило, не являются специфичными для клеток, которые составляют ткань сосудистой стенки, но проявляются на уровне всего организма. Так, ксантоматоз, вызванный семейной гиперхолестеринемией, возникает как в сосудах, так и других тканях.

Ассоциированные с атеросклерозом вариации митохондриального генома

Нарушения митохондриальной функции, связанные с мутациями в митохондриальной ДНК (мтДНК), вовлечены во множество атерогенных процессов, в частности окислительный стресс и нарушения метаболизма глюкозы и липидов [40]. Размер мтДНК в клетках человека составляет 16 569 нуклеотидных пар. мтДНК кодирует 2 рибосомные РНК, 22 транспортные РНК и 13 субъединиц ферментов

дыхательной цепи. Одна митохондрия может содержать от двух до десяти копий своей ДНК. Мутации в митохондриальной ДНК ответственны за ряд наследственных заболеваний человека. Эти изменения наследуются почти исключительно по материнской линии [41]. Как известно, основной функцией митохондрий является окисление органических соединений и использование энергии, выделяющейся при их распаде, для синтеза аденозинтрифосфата и поддержания постоянной температуры тела [42, 43].

Как уже сказано выше, развитие атеросклеротической бляшки начинается с миграции лейкоцитов в субэндотелиальное пространство, где они активно поглощают ЛПНП. Мутации в митохондриальном геноме иммунных клеток могут привести к дисфункции лизосом, в результате чего макрофаги становятся неспособными метаболизировать ЛПНП. Этот процесс приводит к образованию пенных клеток. Пенные клетки накапливаются в сосудистой стенке и провоцируют дальнейшее развитие поражения с образованием атеросклеротических бляшек. Мутационные изменения в митохондриальном геноме могут частично объяснить локальное повреждение сосудистой стенки при атеросклерозе. Клетки разных отделов сосудистой стенки могут значительно различаться по уровню гетероплазмии, что приводит к различиям в клеточном метаболизме. Так, вследствие митохондриальной дисфункции некоторые клетки становятся более восприимчивыми к различным патологическим воздействиям, приводящим к развитию атеросклеротического процесса [44].

В предыдущих исследованиях выявлено несколько мутаций мтДНК, связанных с атеросклерозом (m.3256C>T, m.3336T>C, m.5178C>A, m.12315G>A, m.14459G>A, m.15059G>A и m.13513G>A). Обнаружено, что определенный спектр про- и антиатерогенных мутаций мтДНК характерен для различных типов атеросклеротических поражений кровеносных сосудов человека [45].

Неконтролируемый синтез активных форм кислорода (АФК) при стрессе различного происхождения меняет динамику функционирования митохондрий и увеличивает деление и фрагментацию митохондрий за счет митохондриального слияния. В данном процессе важную роль играют ядерные респираторные факторы (NRF1 и NRF2). Эти белки регулируют экспрессию митохондриального транскрипционного фактора А и многих других митохондриальных генов, участвующих в окислительном фосфорилировании. Новые исследования показывают связь митохондриальной дисфункции и резистентности к инсулину с изменениями экспрессии гена *PPARGC1A*. Продemonстрировано, что подавление синтеза белка PGC1 α (1 α -коактиватора гамма-рецептора, активирующего пролифера-

цию пероксисом) приводит к нарушению митохондриального биогенеза и индукции резистентности к инсулину [46]. Функция PGC-1 α состоит в стимуляции митохондриального биогенеза, а также регуляции углеводного и липидного обменов [47].

Также показаны эффекты мутации tRNAThr m.15927G>, которая была связана с развитием ишемической болезни сердца. Мутация в сайте m.15927G>A устраняет высококонсервативное спаривание оснований (28C-42G) антикодоновой ножки tRNAThr. С помощью молекулярного моделирования выявлено, что мутация m.15927G>A вызывает нестабильную структуру tRNAThr. В исследовании были использованы цибриды, сконструированные путем переноса митохондрий из клеток, несущих мутацию m.15927G>A, в эндотелиальные клетки пупочной вены человека, предварительно лишённые митохондриальной ДНК. Обнаружено значительное снижение количества белков, кодируемых генами мтДНК, развитие нарушений клеточного дыхания, уменьшение мембранного потенциала и увеличение продукции АФК. Также определено увеличенное высвобождение цитохрома С, каспазы 3, 7, 9 и поли (АДФ-рибоза)-полимеразы, свидетельствующее о том, что эта мутация способствует развитию апоптоза. Представленные данные подтверждают результаты различных научных групп о значительном влиянии митохондриальных мутаций на патофизиологию ишемической болезни сердца [48].

Динамика, деление и слияние митохондрий впервые обнаружены у дрожжей. За последние 10 лет стало очевидно, что это характерно для всех клеток, содержащих митохондрии. Данные процессы определяют морфологию митохондрий, их качественные и количественные показатели, что имеет решающее значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [49]. Процессы динамики митохондрий связаны с балансом между потребностями в энергии и потреблением питательных веществ. Изменения в морфологии митохондрий свидетельствуют о наличии процессов адаптации в ответ на повреждающие воздействия при патологических состояниях [50]. В то же время старение напрямую связано с изменениями в функционировании митохондрий. Отмечено, что в пожилом возрасте объем, целостность и функциональность митохондрий уменьшаются из-за накопления мутаций в мтДНК. В пожилом возрасте обнаружены снижение эффективности окислительного фосфорилирования, продукции аденозинтрифосфата, увеличение образования АФК, снижение антиоксидантной защиты, нарушение регуляции механизмов мито- и аутофагии, что препятствует удалению дисфункциональных митохондрий. Все эти процессы усиливают опосредованный митохондриями апоптоз [51].

Возможность возникновения мутаций мтДНК из-за увеличения продукции АФК и нарушения

функции митохондрий подтверждает гипотезу накопления мутантных копий мтДНК в процессе атерогенеза [52]. Однако окислительный стресс не может рассматриваться как основной механизм возникновения мутаций мтДНК. Результаты последних исследований противоречат гипотезе окислительного повреждения [53]. Высказывается предположение, что ведущую роль в накоплении мутаций мтДНК играют ошибки ДНК-полимеразы γ и / или спонтанный гидролиз нуклеотидных оснований [54].

Некоторые из вышеупомянутых проатерогенных мутаций мтДНК, ассоциированных с атеросклерозом, коррелируют с провоспалительной активацией моноцитов в первичной культуре [55]. Обнаружены мутации (G14459A, A1555G, G12315A, A1811G и G9477A), коррелирующие с провоспалительной активацией циркулирующих моноцитов человека. Таким образом, некоторые мутации могут менять активацию моноцитов при атеросклерозе через митохондриальную дисфункцию.

В целом митофагия является важным звеном в функционировании врожденного иммунного ответа [56]. Подавление митофагии в первичной культуре макрофагов, происходящих из моноцитов человека, усиливает провоспалительную активацию клеток, индуцированную липополисахаридом в эксперименте.

Эти и другие данные позволили сформулировать гипотезу, объясняющую важную роль митохондриальных мутаций в атерогенезе. Согласно основным представлениям, циркулирующий атерогенный множественный модифицированный ЛПНП вызывает накопление липидов в клетках артерий [57]. Модифицированные частицы ЛПНП образуют самоассоциаты, поглощаемые артериальной клеткой посредством неспецифического фагоцитоза [58]. Стимуляция фагоцитоза активирует провоспалительный ответ макрофагов, что вызывает накопление внутриклеточных липидов [59].

Повреждение митохондрий способствует старению и появлению ряда возрастных патологий. В борьбе со старением и возрастными заболеваниями необходимо использовать стратегии, эффек-

тивно улучшающие или устраняющие дефекты митохондрий. Для достижения этой цели необходимо разработать небольшие молекулы, способные усиливать митохондриальный биогенез и вызывать митофагию дисфункциональных митохондрий у пациентов с возрастными заболеваниями. Следовательно, новые терапевтические стратегии должны включать скоординированную индукцию как митофагии, так и митохондриального биогенеза для поддержания здоровой митохондриальной популяции в клетках. Для этого важно подробное изучение широкого спектра мутаций митохондриального генома с целью раннего выявления связанных с ним нарушений.

Заключение

Генетический аппарат, включающий ядерные и митохондриальные гены, является одним из определяющих факторов взаимодействия организма и окружающей среды. Это особенно важно при развитии такого многофакторного заболевания, как атеросклероз. Помимо прочего, наличие мутаций в мтДНК позволяет объяснить локальный характер атеросклеротических поражений. Обнаруженный набор мутаций в митохондриальном геноме связан с вероятностью развития заболевания, его течением и прогнозом. Полученные знания могут стать основой для разработки новых подходов к диагностике атеросклероза, оценки его прогрессирования и выбора терапевтической стратегии.

Конфликт интересов

А.М. Маркин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.В. Маркина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Толстик заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Богатырева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Собенин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Орехов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-45-08002).

Информация об авторах

Маркин Александр Михайлович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-6649-7924

Маркина Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-3781-6340

Author Information Form

Markin Alexander M., Ph.D., a researcher at the Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; ORCID 0000-0002-6649-7924

Markina Yuliya V., Ph.D., a researcher at the Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; ORCID 0000-0002-3781-6340

Толстик Таисия Владимировна, аспирант федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2897-4777

Богатырева Анастасия Ильинична, аспирант федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1188-1945

Собенин Игорь Александрович, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории медицинской генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

Орехов Александр Николаевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; заведующий лабораторией ангиопатологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6495-1628

Tolstik Taisiya V., a Ph.D. student at the Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2897-4777

Bogatyeva Anastasia I., a Ph.D. student at the Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1188-1945

Sobenin Igor A., Ph.D., the Head of the Laboratory of Medical Genetics, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

Orekhov Alexander N., Ph.D., Professor, a senior researcher at the Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; the Head of the Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6495-1628

Вклад авторов в статью

МAM – существенный вклад в концепцию исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МЮВ – существенный вклад в концепцию исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТТВ – написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БАИ – написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СИА – существенный вклад в концепцию исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОАН – существенный вклад в концепцию исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

MAM – a significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MYuV – a significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TTV – manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BAI – manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SIA – a significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

OAN – a significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mundi S., Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., van Hinsbergh V.W.M., Iruela-Arispe M.L., De Caterina R. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review. *Cardiovasc Res.* 2018; 114(1): 35-52. doi: 10.1093/cvr/cvx226.
2. Summerhill V.I., Grechko A.V., Yet S.F., Sobenin I.A., Orekhov A.N. The Atherogenic Role of Circulating Modified Lipids in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(14): 3561. doi:10.3390/ijms20143561.
3. Rea I. M., Gibson D. S., McGilligan V., McNerlan S. E., Alexander H. D., Ross O. A. Age and Age-Related Diseases:

Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Frontiers in immunology.* 2018; 9: 586. doi:10.3389/fimmu.2018.00586.

4. Jha C.K., Mir R., Banu S., Elfaki I., Chahal S.M.S. Heterozygosity in LDLR rs2228671 and LDLR rs7265885 are associated with increased risk of developing Coronary artery disease in India -A case control study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020; 20(3): 388-399. doi: 10.2174/1871530319666191015164505.

5. Wang W., Zhang K., Zhang H., Li M., Zhao Y., Wang B., et al. Underlying Genes Involved in Atherosclerotic Macrophages: Insights from Microarray Data Mining. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 9949-9962. doi: 10.12659/MSM.917068.

6. Strassheim D, Karoor V, Stenmark K, Verin A, Gerasimovskaya E. A current view of G protein-coupled receptor-mediated signaling in pulmonary hypertension: finding opportunities for therapeutic intervention. *Vessel Plus* 2018; 2: 21. doi: 10.20517/2574-1209.2018.44.
7. Björnsson E., Thorleifsson G., Helgadóttir A., Guðnason T., Guðbjartsson T., Andersen K., et al. Association of Genetically Predicted Lipid Levels With the Extent of Coronary Atherosclerosis in Icelandic Adults. *JAMA cardiology*. 2019; 5(1): 13–20. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2946.
8. Rincón L.M., Sanmartín M., Alonso G.L., Rodríguez J.A., Muriel A., Casas E., et al. A genetic risk score predicts recurrent events after myocardial infarction in young adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019; S1885-5857(19)30263-4. doi: 10.1016/j.rec.2019.08.006;
9. Padarti A, Zhang J. Recent advances in cerebral cavernous malformation research. *Vessel Plus* 2018; 2: 29. doi:10.20517/2574-1209.2018.34
10. Sinyov V.V., Sazonova M.A., Ryzhkova A.I., Galitsyna E.V., Melnichenko A.A., Postnov A.Y., Orekhov A.N., Grechko A.V., Sobenin I.A. Potential use of buccal epithelium for genetic diagnosis of atherosclerosis using mtDNA mutations. *Vessel Plus*. 2017; 1: 145-50. doi: 10.20517/2574-1209.2016.04
11. Krüger-Genge A., Blocki A., Franke R.P., Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18): 4411. doi:10.3390/ijms20184411.
12. Rekhter M.D., Andreeva E.R., Mironov A.A., Orekhov A.N. Three-dimensional cytoarchitecture of normal and atherosclerotic intima of human aorta. *Am J Pathol*. 1991; 138(3): 569–580.
13. Orekhov A.N., Bobryshev Y.V., Chistiakov D.A. The complexity of cell composition of the intima of large arteries: focus on pericyte-like cells. *Cardiovasc Res*. 2014; 103(4): 438-51. doi: 10.1093/cvr/cvu168.
14. Hill J., Rom S., Ramirez S.H., Persidsky Y. Emerging roles of pericytes in the regulation of the neurovascular unit in health and disease. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2014; 9(5): 591–605. doi:10.1007/s11481-014-9557-x.
15. Ivanova E.A., Orekhov A.N. Cellular Model of Atherogenesis Based on Pluripotent Vascular Wall Pericytes. *Stem Cells Int*. 2016; 7321404. doi: 10.1155/2016/7321404.
16. Orekhov A.N., Andreeva E.R., Andrianova I.V., Bobryshev Y.V. Peculiarities of cell composition and cell proliferation in different type atherosclerotic lesions in carotid and coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2010; 212(2): 436-443. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.009.
17. Ivanova E. A., Myasoedova V. A., Melnichenko A. A., Grechko A. V., Orekhov A. N. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017; 2017: 1273042. doi: 10.1155/2017/1273042.
18. Orekhov A.N., Myasoedova V.A. Low density lipoprotein-induced lipid accumulation is a key phenomenon of atherogenesis at the arterial cell level. *Vessel Plus*. 2019; 3: 3. doi: 10.20517/2574-1209.2018.80.
19. Ivanova E. A., Bobryshev Y. V., Orekhov A. N. Intimal pericytes as the second line of immune defence in atherosclerosis. *World journal of cardiology*. 2015; 7(10): 583–593. doi: 10.4330/wjc.v7.i10.583.
20. Orekhov A.N., Andreeva E.R., Bobryshev Y.V. Cellular mechanisms of human atherosclerosis: Role of cell-to-cell communications in subendothelial cell functions. *Tissue Cell*. 2016; 48(1): 25-34. doi: 10.1016/j.tice.2015.11.002.
21. Nakashima Y., Wight T.N., Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res*. 2008; 79(1): 14-23. doi: 10.1093/cvr/cvn099.
22. Subbotin V.M. Excessive intimal hyperplasia in human coronary arteries before intimal lipid depositions is the initiation of coronary atherosclerosis and constitutes a therapeutic target. *Drug Discov Today*. 2016; 21(10): 1578-1595. doi: 10.1016/j.drudis.2016.05.017.
23. den Hoed M., Strawbridge R. J., Almgren P., Gustafsson S., Axelsson, T., Engström G., et al. GWAS-identified loci for coronary heart disease are associated with intima-media thickness and plaque presence at the carotid artery bulb. *Atherosclerosis*. 2015; 239(2): 304–310. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.032.
24. Belsky D. W., Moffitt T. E., Sugden K., Williams B., Houts R., McCarthy J., et al. Development and evaluation of a genetic risk score for obesity. *Biodemography and social biology*. 2013; 59(1): 85–100. doi: 10.1080/19485565.2013.774628.
25. Talukdar H. A., Foroughi Asl H., Jain R. K., Ernel R., Ruusalepp A., Franzén O., Kidd B.A., Readhead B., Giannarelli C., Kovacic J.C., Ivert T., Dudley J.T., Civelek M., Lusis A.J., Schadt E.E., Skogsberg J., Michael T., Björkegren J.L.M. Cross-Tissue Regulatory Gene Networks in Coronary Artery Disease. *Cell systems*. 2016; 2(3): 196–208. doi:10.1016/j.cels.2016.02.002.
26. Howson J., Zhao W., Barnes D. R., Ho W. K., Young R., Paul D. S., Waite L.L., Freitag D.F., Fauman E.B., Salfati E.L., Sun B.B., Eicher J.D., Johnson A.D., Sheu W.H.H., Nielsen S.F., Lin W.-Y., Surendran P., Malarstig A., Wilk J.B., Tybjaerg-Hansen A., Rasmussen K.L., Kamstrup P.R., Deloukas P., Erdmann J., Kathiresan S., Samani N.J., Schunkert H., Watkins H., Do R., Rader D.J., Johnson J.A., Hazen S.L., Quyyumi A.A., Spertus J.A., Pepine C.J., Franceschini N., Justice A., Reiner A.P., Buyske S., Hindorf L.A., Carty C.L., North K.E., Kooperberg C., Boerwinkle E., Young K., Graff M., Peters U., Absher D., Hsiung C.A., Lee W.-J., Taylor K.D., Chen Y.-H., Lee I.-T., Guo X., Chung R.-H., Hung Y.-J., Rotter J.I., Juang J.-M.J., Quertermous T., Wang T.-D., Rasheed A., Frossard P., Alam D.S., Majumder A.A.S., Di Angelantonio E., Chowdhury R., Chen Y.-D.I., Nordestgaard B.G., Assimes T.L., Danesh J., Butterworth A.S., Saleheen D. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. *Nature genetics*. 2017; 49(7): 1113–1119. doi:10.1038/ng.3874.
27. Rincón L.M., Sanmartín M., Alonso G.L., Rodríguez J.A., Muriel A., Casas E., et al. Navarro M., Carbonell A., Lázaro C., Fernández S., González P., Rodríguez M., Jiménez-Mena M., Fernández-Golfín C., Esteban A., García-Bermejo M. L., Zamorano J.L. A genetic risk score predicts recurrent events after myocardial infarction in young adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019; 1885-5857(19): 30263-30264. doi: 10.1016/j.rec.2019.08.006.
28. Myasoedova VA, Chistiakov DA, Grechko AV, Orekhov AN. Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2018; 123: 159-167. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.08.026.
29. Lusis A.J. Y-Chromosome Genetic Variation Associated With Atherosclerosis and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39(11): 2201-2202. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313369.
30. Marsman J., Gimenez G., Day R.C., Horsfield J.A., Jones G.T. A non-coding genetic variant associated with abdominal aortic aneurysm alters ERG gene regulation. *Hum Mol Genet*. 2020; 29(4): 554–565. doi: 10.1093/hmg/ddz256.
31. Wang Y., Jia L., Xie Y., Cai Z., Liu Z., Shen J., Lu Y., Wang Y., Su S., Ma Y., Xiang M. Involvement of macrophage-derived exosomes in abdominal aortic aneurysms development. *Atherosclerosis*. 2019; 289: 64-72. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.016.
32. Brozovich F.V., Nicholson C.J., Degen C.V., Gao Y.Z., Aggarwal M., Morgan K.G. Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders. *Pharmacol Rev*. 2016; 68(2): 476–532. doi:10.1124/pr.115.010652.
33. Wu G., Cai J., Han Y., Chen J., Huang Z. P., Chen C., Cai Y., Huang H., Yang Y., Liu Y., Xu Z., He D., Zhang X., Hu X., Pinello L., Zhong D., He F., Yuan G.-C., Wang D.-Z., Zeng C. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation*. 2014; 130(17): 1452–1465. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675.

34. Kong Y., Hsieh C.H., Alonso L.C. ANRIL: A lncRNA at the CDKN2A/B Locus With Roles in Cancer and Metabolic Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 405. doi:10.3389/fendo.2018.00405.
35. Calvo M.J., Martínez M.S., Torres W., Chávez-Castillo M., Luzardo E., Villasmil N., Salazar J., Velasco M., Bermúdez V. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health: a molecular view into structure and function. *Vessel Plus* 2017; 1: 116-128. doi:10.20517/2574-1209.2017.14.
36. Sobenin I.A., Myasoedova V.A., Orekhov A.N. Phytoestrogen-Rich Dietary Supplements in Anti-Atherosclerotic Therapy in Postmenopausal Women. *Curr Pharm Des*. 2016;22(2):152-63.
37. Gu H.M., Adijiang A., Mah M., Zhang D.W. Characterization of the role of EGF-A of low density lipoprotein receptor in PCSK9 binding. *J Lipid Res*. 2013; 54(12): 3345–3357. doi:10.1194/jlr.M041129.
38. Cariou B., Dijk W. EGF-A peptides: A promising strategy for PCSK9 inhibition. *Atherosclerosis*. 2020; 292: 204-206. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.010.
39. Fouchier S.W., Dallinga-Thie G.M., Meijers J.C., Zelcer N., Kastelein J.J., Defesche J.C., Hovingh G.K. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014; 115(6): 552-5. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304660.
40. Weakley S. M., Jiang J., Kougiass P., Lin P. H., Yao Q., Brunicardi F. C., Gibbs R. A., Chen C. Role of somatic mutations in vascular disease formation. Expert review of molecular diagnostics, 2010; 10(2): 173–185. doi:10.1586/erm.10.1.
41. Tang X., Luo Y.X., Chen H.Z., Liu D.P. Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases. *Front Physiol*. 2014; 5: 175. doi:10.3389/fphys.2014.00175.
42. Hu, F., Liu, F. Mitochondrial stress: a bridge between mitochondrial dysfunction and metabolic diseases?. *Cell Signal*. 2011; 23(10): 1528–1533. doi:10.1016/j.cellsig.2011.05.008.
43. Martínez M.S., García A., Luzardo E., Chávez-Castillo M., Olivar L.C., Salazar J., Velasco M.I., Rojas Quintero J.J., Bermúdez V. Energetic metabolism in cardiomyocytes: molecular basis of heart ischemia and arrhythmogenesis. *Vessel Plus*. 2017; 1: 130-41. doi:10.20517/2574-1209.2017.34.
44. Sobenin I.A., Sazonova M.A., Postnov A.Y., Salonen J.T., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Association of mitochondrial genetic variation with carotid atherosclerosis. *PLoS One*. 2013; 8(7): e68070. doi: 10.1371/journal.pone.0068070.
45. Sazonova M., Sinyov V., Barinova V., Ryzhkova A., Zhelankin A., Postnov A., Sobenin I.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Mosaicism of Mitochondrial Genetic Variation in Atherosclerotic Lesions of the Human Aorta. *BioMed research international*. 2015; 825468. doi: 10.1155/2015/825468.
46. Siasos G., Tsigkou V., Kosmopoulos M., Theodosiadis D., Simantiris S., Tagkou N.M., Tsimpiaktsoglou A., Stampoulouglou P.K., Oikonomou E., Mourouzis K., Philippou A., Vavuranakis M., Stefanadis C., Tousoulis D., Papavassiliou A.G. Mitochondria and cardiovascular diseases-from pathophysiology to treatment. *Annals of translational medicine*. 2018; 6(12): 256. doi:10.21037/atm.2018.06.21.
47. Liang H., Ward W.F. PGC-1alpha: a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ*. 2006; 30(4): 145-151. doi: 10.1152/advan.00052.2006.
48. Jia Z., Zhang Y., Li Q., Ye Z., Liu Y., Fu C., Cang X., Wang M., Guan M.-X. A coronary artery disease-associated tRNAThr mutation altered mitochondrial function, apoptosis and angiogenesis. *Nucleic acids research*. 2019; 47(4): 2056–2074. doi:10.1093/nar/gky1241.
49. Diot A., Morten K., Poulton J. Mitophagy plays a central role in mitochondrial ageing. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society*. 2016; 27(7-8): 381–395. doi:10.1007/s00335-016-9651-x.
50. Vásquez-Trincado C., García-Carvajal I., Pennanen C., Parra V., Hill J. A., Rothermel B.A., Lavandero S. Mitochondrial dynamics, mitophagy and cardiovascular disease. *The Journal of physiology*. 2016; 594(3): 509–525. doi:10.1113/JP271301.
51. Chistiakov D.A., Sobenin I.A., Revin V.V., Orekhov, A.N., Bobryshev Y.V. Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria. *Biomed Res Int*. 2014; 238463. doi:10.1155/2014/238463.
52. Yu E.P. Bennett M.R. Mitochondrial DNA damage and atherosclerosis. *Trends Endocrinol. Metab*. 2014; 25: 481–487. doi: 10.1016/j.tem.2014.06.008.
53. Itsara L.S., Kennedy S.R., Fox E.J., Yu S., Hewitt J.J., Sanchez-Contreras M., Cardozo-Pelaez F., Pallanck L.J. Oxidative stress is not a major contributor to somatic mitochondrial DNA mutations. *PLoS Genet*. 2014; 10: e1003974. doi: 10.1371/journal.pgen.1003974.
54. Kennedy S.R.; Salk J.J.; Schmitt M.W.; Loeb L.A. Ultra-sensitive sequencing reveals an age-related increase in somatic mitochondrial mutations that are inconsistent with oxidative damage. *PLoS Genet*. 2013; 9: e1003794.
55. Orekhov A.N., Zhelankin A.V., Kolmychkova K.I., Mitrofanov K.Y., Kubekina M.V., Ivanova E.A., Sobenin I.A. Susceptibility of monocytes to activation correlates with atherogenic mitochondrial DNA mutations. *Exp Mol Pathol*. 2015; 99(3): 672-6.
56. Orekhov A.N., Poznyak A.V., Sobenin I.A., Nikifirov N.N., Ivanova E.A. Mitochondrion as a selective target for treatment of atherosclerosis: Role of mitochondrial DNA mutations and defective mitophagy in the pathogenesis of atherosclerosis and chronic inflammation. *Curr Neuropharmacol*. 2019. doi: 10.2174/1570159X17666191118125018.
57. Tertov V.V., Sobenin I.A., Gabbasov Z.A., Popov E.G., Jaakkola O., Solakivi T., Nikkari T., Smirnov V.N., Orekhov A.N. Multiple-modified desialylated low density lipoproteins that cause intracellular lipid accumulation. Isolation, fractionation and characterization. *Lab Invest*. 1992; 67(5): 665-75.
58. Tertov V.V., Sobenin I.A., Gabbasov Z.A., Popov E.G., Orekhov A.N. Lipoprotein aggregation as an essential condition of intracellular lipid accumulation caused by modified low density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 163(1): 489-94. doi: 10.1016/0006-291x(89)92163-3.
59. Orekhov A.N., Nikiforov N.G., Sukhorukov V.N., Kubekina M.V., Sobenin I.A., Wu W.K., Foxx K.K., Pintus S., Stegmaier P., Stelmashenko D., Kel A., Gratchev A.N., Melnichenko A.A., Wetzker R., Summerhill V.I., Manabe I., Oishi Y. Role of Phagocytosis in the Pro-Inflammatory Response in LDL-Induced Foam Cell Formation; a Transcriptome Analysis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(3): 817. doi: 10.3390/ijms21030817.

Для цитирования: Маркин А.М., Маркина Ю.В., Толстик Т.В., Богатырева А.И., Собенин И.А., Орехов А.Н. Влияние воспаления и мутаций митохондриального генома на клеточные механизмы атерогенеза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(4): 80-87. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-80-87

To cite: Markin A.M., Markina Yu.V., Tolstik T.V., Bogatyrova A.I., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Influence of inflammation and mitochondrial mutations on cellular mechanisms of atherogenesis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4): 80-87. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-80-87



УДК 616.13.002.2-004.6

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-88-94

РОЛЬ СТРЕССА ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА В АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

М. Багери Екта¹, В.Н. Сухоруков¹, А.М. Маркин¹, И.А. Собенин², А.Н. Орехов^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека», ул. Цюрупы 3, Москва, Российская Федерация, 117418; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15А, Москва, Российская Федерация, 121552; ³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская 8, Москва, Российская Федерация, 125315

Основные положения

- Обобщена роль стресса эндоплазматического ретикулума в атеросклерозе.

Резюме

В обзоре проанализированы причины стресса эндоплазматического ретикулума и связанные с ним внутриклеточные события. Обсуждается связь стресса эндоплазматического ретикулума с воспалением и накоплением липидов в клетках при атеросклерозе.

Ключевые слова

Стресс эндоплазматического ретикулума • Реакция несвернутых белков • Липопротеины низкой плотности • Пенистые клетки • Макрофаги • Атеросклероз

Поступила в редакцию: 05.07.2020; поступила после доработки: 19.08.2020; принята к печати: 15.09.2020

THE ROLE OF ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS IN ATHEROSCLEROSIS

M. Bagheri Ekta¹, V.N. Sukhorukov¹, A.M. Markin¹, I.A. Sobenin², A.N. Orekhov^{1,3}

¹ Federal State Budget Scientific Institution "Research Institute of Human Morphology", 3, Tsyurupy St., Moscow, Russian Federation, 117418; ² Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Cardiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, Russian Federation, 121552; ³ Federal State Budget Scientific Institution "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology", 8, Baltiyskaya St., Moscow, Russian Federation, 125315

Highlights

- The role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis is discussed.

Abstract

The review reports the main causes underlying endoplasmic reticulum stress and related intracellular phenomena. The relationship of endoplasmic reticulum stress with inflammation and lipid accumulation in cells during atherosclerosis is discussed.

Keywords

Endoplasmic reticulum stress • Unfolded protein response • LDL • Foam cells • Macrophages • Atherosclerosis

Received: 05.07.2020; received in revised form: 19.08.2020; accepted: 15.09.2020

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин

ЛНП – липопротеины низкой плотности

РНБ – реакция несвернутых белков

ЭПР – эндоплазматический ретикулум

Введение

Атеросклероз является сложным многофакторным заболеванием, причинами которого могут быть накопление липидов в интима крупных сосудов, а

также хронический воспалительный процесс. Накопление липидов в интима происходит из-за чрезмерного накопления липидов из липопротеинов низкой плотности (ЛНП) макрофагами с последующим

Для корреспонденции: Александр Михайлович Маркин, alexander.markin.34@gmail.com; адрес: ул. Цюрупы 3, Москва, Россия, 117418

Corresponding author: Alexander M. Markin, alexander.markin.34@gmail.com; address: 3, Tsyurupy St., Moscow, Russian Federation, 117418

превращением их в пенистые клетки. Более того, сами макрофаги задействованы в воспалительном процессе и активно секретируют в пространство интимы сосуда провоспалительные факторы, такие как интерлейкин-1-бета (ИЛ-1β), фактор некроза опухоли-альфа, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 [1–3]. Механизмы накопления липидов макрофагами, а также причины секреции провоспалительных цитокинов до конца не изучены. Накопление липидов в макрофагах и, как следствие, провоспалительный ответ могут быть связаны между собой посредством эндоплазматического ретикула (ЭПР). Проведенные исследования показали одновременное присутствие как про-, так и противовоспалительных макрофагов в различных эндартерэктомированных образцах артерий человека, а также бляшках аорт у мышей с экспериментальным атеросклерозом [4, 5]. Участие в атерогенезе макрофаги опосредуют путем секреции широкого спектра цитокинов, влияющих на функциональную активность клеток бляшек. Классическая (M1) и альтернативная (M2) – два основных типа активации макрофагов. При классической активации (в ответ на провоспалительные стимулы, например на липополисахариды) происходит секреция активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12. В свою очередь, альтернативная активация возможна в результате влияния противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 [6]. При активации M2-макрофагов экспрессируются противовоспалительные цитокины: антагонист рецептора ИЛ-1, ИЛ-10 [7]. M1- и M2-макрофаги обнаружены в различных типах атеросклеротических поражений [8].

Эндоплазматический ретикулум представляет собой крупную органеллу, которая распространяется по всей клетке и состоит из разветвленной сети трубочек и цистерн, а также образует мембранные контакты со всеми другими органеллами клетки. Существуют два вида ЭПР: гранулярный (шероховатый) эндоплазматический и агранулярный (гладкий) эндоплазматический ретикулумы. В агранулярном ЭПР происходит синтез различных липидов, фосфолипидов и жирных кислот, регуляция кальция, в то время как в гранулярном ЭПР – фолдинг белков [9]. Созревание любой белковой молекулы предполагает ее фолдинг – самопроизвольное приобретение единственно правильной трехмерной конформации. Глюкозорегулируемые шапероны GRP 78 (BIP), GRP94 и оксидоредуктазы ответственны за правильность конформации белковых молекул [10]. Увеличение холестерина в мембране ЭПР, изменение концентрации кальция в ЭПР приводят к его стрессу, который характеризу-

ется нарушением фолдинга белков и накоплением в просвете неправильно свернутых белков [11–13].

Основные компоненты ЭПР-стресса

Для устранения ЭПР-стресса в эукариотических клетках существует группа внутриклеточных сигнальных путей под общим названием «реакция несвернутых белков» (РНБ). РНБ в классическом виде активируются в ответ на появление несвернутых или неправильно свернутых белков в просвете ЭПР. Также к активации РНБ может приводить чрезмерное накопление холестерина макрофагами путем поглощения модифицированных ЛНП [14]. Шаперон GRP 78 (BIP) выполняет центральную регуляторную роль в запуске РНБ, поскольку связан с тремя основными сигнальными белками, локализованными на мембране ЭПР: киназами PERK и IRE1, а также фактором транскрипции ATF6. В норме связанные с шапероном GRP 78 эти три стрессовых фактора находятся в неактивном состоянии. Их активация происходит за счет отщепления шаперона GRP 78 во время ЭПР-стресса [15, 16].

IRE1-опосредованный путь является наиболее консервативным сигнальным путем РНБ, присутствующим у всех эукариотов [15]. IRE1 представляет собой трансмембранный белок типа I, который содержит N-концевой, находящийся в просвете ЭПР, и C-концевой цитоплазматический киназный и РНКазный домены. Активация IRE1 происходит после диссоциации комплекса шаперон GRP 78 путем гомодимеризации и трансаутофосфорилирования, что приводит к расщеплению и сплайсингу X-box-связывающего белка 1 (XBP1). XBP1 индуцирует экспрессию генов, кодирующих синтез шаперонов. Как известно, шапероны облегчают фолдинг белков в ЭПР [17–19].

Вторая ветвь РНБ инициируется активацией PERK. PERK представляет собой серин-треониновую киназу. Активация PERK-пути схожа с IRE1-опосредованным путем. После диссоциации комплекса с шапероном GRP 78 наблюдаются гомодимеризация и аутофосфорилирование PERK-киназы, которые приводят к фосфорилированию основного субстрата PERK – эукариотического фактора eIF2. Посредством инактивации eIF2 уменьшается синтез белка клеткой (тем самым снижается «приток» белка в ЭПР), что устраняет накопление неправильно свернутых белков [15, 20].

Третья ветвь РНБ инициируется активацией транскрипционного фактора, называемого ATF6. ATF6 играет центральную роль в индукции шаперонов. После расщепления двумя протеазами, связанными с комплексом Гольджи, ATF6 транслируется в ядро, где запускает экспрессию многих генов, связанных с РНБ, включая GRP78 и XBP1.

ATF6 активирует экспрессию Derlin-3, которая усиливает активность ERAD [21, 22]. ERAD является ключевым механизмом контроля качества белка, при котором белки в ЭПР перемещаются в цитозоль для протеасомной деградации [23].

ATF6, наряду с PERK и IRE1, индуцирует экспрессию генов CHOP, участвующих в клеточном гомеостазе, синтезе цитокинов и запуске апоптоза. Три основных трансмембранных белка – PERK, IRE1, ATF6 – являются активаторами трех сигнальных путей, запуск которых приводит к остановке синтеза белка в клетке, повторному сворачиванию неправильно свернутых белков и восстановлению гомеостаза. Если этого не происходит, активируется программируемая клеточная гибель.

Взаимосвязь ЭПР-стресса и атеросклероза

Данные, полученные *in vitro* на культивируемых кардиомиоцитах, указывают на участие ЭПР-стресса в патогенезе атеросклероза. Учитывая важную роль фолдинга белков в кардиомиоцитах, неудивительно, что изменения и нарушения данного процесса обуславливают развитие ЭПР-стресса и реакцию на него от адаптивной до проапоптотической ветвей РНБ [24, 25]. Роль ЭПР-стресса в патогенезе атеросклероза может заключаться в следующем.

Во-первых, поскольку ключевые ферменты метаболизма липидов локализованы в ЭПР и чрезмерное накопление липидов макрофагами приводит к ЭПР-стрессу, возможна связь между липидным метаболизмом в макрофагах и РНБ [26]. Существуют данные, подтверждающие, что ЭПР-стресс способствует липогенезу и накоплению липидов в клетках печени [27–29]. Показано, что устранение ЭПР-стресса с помощью молекулярных (шаперон ORP150, расположенный в ЭПР) и химических (4-фенил масляная кислота (РВА), дигидрат N-оксида триметиламина (ТМАО) и диметилсульфоксид, представляют собой группу низкомолекулярных соединений, которые стабилизируют конформацию белка) шаперонов может предотвратить накопление липидов в клетках печени и способствовать секреции липопротеидов [30–32]. Напротив, изменение метаболизма фосфолипидов усиливает протекание ЭПР-стресса [33, 34].

Во-вторых, ЭПР-стресс, вызванный накоплением макрофагами насыщенных жиров, может быть связан с синтезированием медиаторов воспаления и активных форм кислорода, воздействие которых губительно для инсулина, липидного обмена и гомеостаза глюкозы. Следует отметить, что воспалительные процессы могут нарушать функцию ЭПР, отрицательно влияя на метаболический гомеостаз и способствуя дальнейшему стрессу и воспалению [35]. В-третьих, ЭПР-стресс стимулирует гибель клеток, вызванную свободным холестерином, в макрофагах [36]. ЭПР выступает в роли посредни-

ка в клетках, имеющих решающее значение в провоспалительных процессах: ЭПР регулирует липидный гомеостаз клетки, избыточное накопление липидов приводит к активации сигнальных путей, которые способствуют провоспалительному ответу или гибели клетки. В-четвертых, ЭПР может играть важную роль в адаптивном иммунитете. ЭПР-стресс, вызванный накоплением макрофагами насыщенных жиров и активацией РНБ, может повлиять на адаптивный иммунитет посредством уменьшения посттрансляционной модификации белка. Вышеперечисленные факты указывают на то, что иммунная система играет доминирующую роль в атеросклерозе и вызванные ЭПР-стрессом аутоиммунные события могут быть провоцирующими факторами [37–39].

Показано, что ЭПР-стресс также может усиливать накопление холестерина в макрофагах. Для двух активаторов РНБ, PERK и IRE1, продемонстрировано участие в образовании пенстых клеток. Известно, что в результате ЭПР-стресса повышается экспрессия скавенджер-рецепторов к модифицированным ЛНП (десалированным, окисленным), а также снижается экспрессия рецепторов к липопротеидам высокой плотности, что способствует чрезмерному накоплению холестерина в макрофагах [40–42]. Посредством регуляции экспрессии CD36 на макрофагах ЭПР-стресс регулирует гомеостаз холестерина (за счет контроля притока и оттока холестерина) и таким образом способствует образованию и апоптозу пенстых клеток, происходящих из макрофагов [43, 44]. При захвате CD36 на поверхности макрофагов окисленные ЛНП индуцируют сигнальные каскады. Включается активация NF-κB и киназ (JNK1/2), что приводит к поглощению окисленных ЛНП и синтезу провоспалительных цитокинов [45].

ЭПР-стресс нарушает работу системы регуляции синтеза внутриклеточного холестерина, что приводит к дополнительному накоплению холестерина клетками. Модифицированные липопротеиды низкой плотности являются триггерами ЭПР-стресса в макрофагах. Таким образом, имеются прямые сведения о роли ЭПР-стресса в накоплении холестерина в макрофагах [1, 46, 47].

Роль ЭПР-стресса в провоспалительном ответе

Все больше данных свидетельствуют о том, что ЭПР-стресс, вызванный накоплением макрофагами насыщенных жиров, и воспаление взаимосвязаны с помощью различных механизмов, а именно через активацию ядерного фактора NF-κB. NF-κB играет ключевую роль как в регуляции генов, вовлеченных в провоспалительный ответ, так и в провоспалительном эффекте ЭПР-стресса [48–50]. Активация NF-κB происходит несколькими путями, порождаемыми ветвями РНБ, – PERK и Ire-1.

Активация NF-κB усиливается за счет фосфорилирования eIF2α в PERK-опосредованном пути, в то время как в IRE1-опосредованном пути наблюдаются деградация и ослабление активности ингибитора NF-κB – IκB [51, 52].

Активация РНБ приводит к синтезу генов, кодирующих провоспалительные цитокины, такие как CXCL8 и IL-6, и их секреции, что может усиливать воспаление в интиме сосудистой стенки. Помимо влияния ЭПР-стресса на синтез провоспалительных цитокинов сами цитокины могут запускать ЭПР-стресс. Получается замкнутый круг: воспаление приводит к стрессу ЭПР и РНБ, что, в свою очередь, ведет к синтезу новых цитокинов и усилению провоспалительного ответа. При невозможности восстановить гомеостаз клетки в эндоплазматическом ретикулуме запускается синтез белка CHOP, который приводит к активации апоптоза за счет блокирования антиапоптотического белка Bcl-2. Таким образом, эндоплазматический стресс может быть причиной апоптоза макрофагов в очаге развития атеросклероза и в конце концов причиной образования некротического ядра. Более того, показано влияние провоспалительных цитокинов на активацию ЭПР-стресса [53, 54].

Также продемонстрировано, что как ЭПР-стресс вызывает экспрессию провоспалительных генов и провоспалительный ответ в макрофагах, так и сами провоспалительные факторы провоцируют развитие ЭПР-стресса в макрофагах [55]. Если ЭПР-стресс способствует повышению экспрессии рецепторов к модифицированным ЛНП, можно говорить о том, что провоспалительные факторы через активацию РНБ усиливают накопление холестерина макрофагами.

Роль ЭПР-стресса в апоптозе

Выявлено, что, если ЭПР-стресс в макрофагах является продолжительным, включается проапоптотная ветвь РНБ, инициирующая апоптоз в многоклеточных организмах. Апоптоз, инициируемый ЭПР-стрессом, запускается главным образом белком CHOP. Активация CHOP происходит в результате запуска PERK-пути, описанного выше. Известно, что действие PERK-пути активируется за счет фосфорилирования eIFα, что приводит к остановке трансляции белков и продуктов синтеза специфических мРНК – ATF4 [56]. Также в активации CHOP принимает участие p38 MAP-киназа. Активированный CHOP индуцирует гены *GADD34* и *TRB3*, которые участвуют в апоптозе. В свою очередь, IRE1-проапоптотный путь активируется путем аутофосфорилирования. Выявлен проапоптотический путь, в котором киназа IRE1, взаимодействуя с адапторным фактором TRAF2, образует комплекс IRE1-TRAF2, который активизирует киназу ASK1. Это приводит к фосфорилированию

протеинкиназы JNK [57, 58]. JNK-индуцированный апоптоз может активизировать проапоптотические белки Bcl-2, Bax и Bak, которые, в свою очередь, могут усиливать сигнал IRE1 [59].

В нормальных физиологических условиях апоптоз, вызванный РНБ, помогает организму избавиться от клеток, в которых по той или иной причине РНБ неэффективна. Поврежденные клетки, в которых не запустилась программа клеточной гибели, могут вызывать провоспалительный ответ, тогда как апоптоз помогает предотвратить некроз и приводит к противовоспалительному ответу со стороны макрофагов, осуществляющих фагоцитоз апоптотных клеток. При хроническом ЭПР-стрессе апоптотические процессы могут приобретать патологический характер и являться причиной многих хронических заболеваний, в том числе атеросклероза, диабета, нейродегенеративных расстройств и болезни почек [60].

Заключение

Последние данные свидетельствуют о том, что ЭПР-стресс, вызванный накоплением макрофагами насыщенных жиров, приводит к прогрессированию атеросклеротических поражений. Накопление холестерина в макрофагах вызывает активацию ЭПР-стресса и CHOP-индуцированного апоптоза, что, в свою очередь, активирует сигнальные пути, приводящие к провоспалительному ответу со стороны макрофагов. Провоспалительный ответ макрофагов создает воспалительную среду в очаге атеросклеротического поражения, вызывая хроническую форму патологического процесса. Постоянное воздействие провоспалительных цитокинов на клетки в интиме сосудов провоцирует неконтролируемый захват липидов, приводящий к формированию пенистых клеток, а также апоптозу, вызывающему некротизацию атеросклеротической бляшки. Несмотря на обилие исследований в области ЭПР-стресса, механизм взаимосвязи ЭПР-стресса, провоспалительного ответа, накопления липидов и апоптоза требует изучения. Успехи в этом направлении будут способствовать росту эффективности терапии атеросклероза, в том числе на ранних стадиях заболевания.

Конфликт интересов

М. Багери Екта заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Сухоруков заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Маркин заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Собенин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Орехов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-15-00364).

Информация об авторах

Багери Екта Марьям, младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7952-1068

Сухоруков Василий Николаевич, научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0312-3773

Маркин Александр Михайлович, научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6649-7924

Собенин Игорь Александрович, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории медицинской генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

Орехов Александр Николаевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; заведующий лабораторией ангиопатологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6495-1628

Author Information Form

Bagheri Yekta Maryam, junior researcher at the Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of Cardiovascular System, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7952-1068

Sukhorukov Vasily N., research assistant at the Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of Cardiovascular System, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0312-3773

Markin Alexander M., research assistant at the Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of Cardiovascular System, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6649-7924

Sobenin Igor A., PhD, Head of the Laboratory of Medical Genetics, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

Orekhov Alexander N., PhD, Professor, Senior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of Cardiovascular System, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; Head of the Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6495-1628

Вклад авторов в статью

БЕМ – интерпретация данных исследования, написание статьи, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СВН – интерпретация данных исследования, написание статьи, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МММ – анализ данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СИА – интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОАН – интерпретация данных исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

BEM – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SVN – data interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAM – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SIA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

OAN – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Williams K.J., Tabas I. Atherosclerosis and inflammation. *Science*. 2002; 297: 521–522. doi: 10.1126/science.297.5581.521
2. Gargalovic P.S., Gharavi N.M., Clark M.J., Pagnon J, Yang W.P., He A., et al. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 2490–2496. doi: 10.1161/01.ATV.0000242903.41158.a1
3. Sobenin I.A., Myasoedova V.A., Orekhov A.N. Phytoestrogen-

- Rich Dietary Supplements in Anti-Atherosclerotic Therapy in Postmenopausal Women. *Curr Pharm Des.* 2016;22(2):152-63. doi:10.2174/138161282266615112150520
4. Moore K. J., Sheedy F. J., Fisher E. A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Reviews Immunology.* 2013; 13 (10): 709-721.
 5. Bouhrel M. A., Derudas B., Rigamonti E., Dievar R., Brozek J., Haulon S., et al. PPAR γ activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. *Cell metabolism.* 2007; 6 (2): 137-143. doi: 10.1016/j.cmet.2007.06.010.
 6. Varin A., Gordon S. Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology. *Immunobiology.* 2009;214:630-41. doi:10.1016/j.imbio.2008.11.009.
 7. Brocheriou I., Maouche S., Durand H., Brauersreuther V., Le Naour G., Gratchev A., Koskas F., Mach F., Kzhyshkowska J., Ninio E. Antagonistic regulation of macrophage phenotype by M-CSF and GM-CSF: implication in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011;214:316-24. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.023.
 8. Stoger J.L., Gijbels M.J., van der Velden S., Manca M., van der Loos C.M., Biessen E.A., Daemen M.J., Lutgens E., de Winther M.P. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012;225(2):461-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013.
 9. Minamino T., Kitakaze M. ER stress in cardiovascular disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 2010; 48 (6): 1105–1110. doi:10.1016/j.yjmcc.2009.10.026
 10. Gaut J.R., Hendershot L.M. The modification and assembly of proteins in the endoplasmic reticulum. *Curr Opin Cell Biol.* 1993; 5: 589-595
 11. Lee A.S. The glucose-regulated proteins: stress induction and clinical applications. *Trends Biochem Sci.* 2001; 26: 504-510. doi:10.1016/s0968-0004(01)01908-9
 12. Szegezdi E., Logue S.E., Gorman A.M., Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep.* 2006; 7 (9): 880-885. doi:10.1038/sj.embor.7400779
 13. Zhang K., Kaufman D.J. Identification and characterization of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in vivo. *Methods Enzymol.* 2008; 442: 395-419.
 14. Han J., Kaufman R.J. The role of ER stress in lipid metabolism and lipotoxicity. *J Lipid Res.* 2016; 57(8): 1329-38. doi: 10.1194/jlr.R067595
 15. Ron D., Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8: 519–529. doi:10.1038/nrm2199
 16. Todd D.J., Lee A.H., Glimcher L.H. The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8:663–674. doi:10.1038/nri2359
 17. Yoshida H., Matsui T., Yamamoto A., Okada T., Mori K. XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell.* 2001; 107: 881-891. doi:10.1016/s0092-8674(01)00611-0
 18. Lee A.H., Iwakoshi N.N., Glimcher L.H. XBP-1 regulates a subset of endoplasmic reticulum resident chaperone genes in the unfolded protein response. *Mol Cell Biol.* 2003; 23: 7448-7459. doi:10.1128/mcb.23.21.7448-7459
 19. Yamamoto K., Sato T., Matsui T., Sato M., Okada T., Yoshida H., et al. Transcriptional induction of mammalian ER quality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6 α and XBP1. *Dev Cell.* 2007; 13: 365-376. doi:10.1016/j.devcel.2007.07.018
 20. Harding H.P., Zhang Y., Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature.* 1999; 397: 271-274. doi: 10.1038/16729
 21. Schroder M., Kaufman R.J. The mammalian unfolded protein response. *Ann Rev Biochem.* 2005; 74: 739-789. doi:10.1146/annurev.biochem.73.011303.074134
 22. Adachi Y., Yamamoto K., Okada T., Yoshida H., Harada A., Mori K. ATF6 is a transcription factor specializing in the regulation of quality control proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell Struct Funct.* 2008; 33: 75-89. doi:10.1247/csf.07044
 23. Xiaoyun S., Schmitz G., Zhang M., Mackie R.I., Cann I.K. Chapter One Heterologous Gene Expression in Filamentous Fungi. *Adv Appl Microbiol.* 2012; 81:1-61. doi: 10.1016/B978-0-12-394382-8.00001-0.
 24. Toth A., Nickson P., Mandl A. Endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic target in heart diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2007; 7 (3): 205-218
 25. Groenendyk J., Sreenivasiah P.K., Kim do H. Biology of endoplasmic reticulum stress in the heart. *Cir Res.* 2010; 107 (10): 1185-1197. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.227033
 26. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res.* 2007 ;48(9): 1905-14. doi:10.1194/jlr.R700007-JLR200
 27. Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E., Lee A.H., Iwakoshi N.N., Ozdelen E., et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science.* 2004; 306:457–461. doi:10.1126/science.1103160
 28. Lee A.H., Scapa E.F., Cohen D.E., Glimcher L.H. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1. *Science.* 2008; 320:1492–1496. doi: 10.1126/science.1158042
 29. Oyadomari S., Harding HP., Zhang Y., Oyadomari M., Ron D. Dephosphorylation of translation initiation factor 2 α enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice. *Cell Metab.* 2008; 7:520–532. doi:10.1016/j.cmet.2008.04.011
 30. Ota T., Gayet C., Ginsberg H.N., Clin J. Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents. *Invest.* 2008; 118:316–332. doi: 10.1172/JCI32752
 31. Ozawa K., Miyazaki M., Matsuhisa M., Takano K., Nakatani Y., Hatazaki M., et al. The endoplasmic reticulum chaperone improves insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54:657–663. doi:10.2337/diabetes.54.3.657
 32. Ozcan U., Yilmaz E., Ozcan L., Furuhashi M., Vaillancourt E., Smith R.O., et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science.* 2006; 313:1137–1140. doi: 10.1126/science.1128294
 33. Ramanadham S., Hsu F.F., Zhang S., Jin C., Bohrer A., Song H., et al. Apoptosis of insulin-secreting cells induced by endoplasmic reticulum stress is amplified by overexpression of group VIA calcium-independent phospholipase A2 (iPLA2 beta) and suppressed by inhibition of iPLA2 beta. *Biochemistry.* 2004; 43:918–930. doi:10.1021/bi035536m
 34. Tessitore A., del P Martin M., Sano R., Ma Y., Mann L., Ingrassia A., et al. GM1-ganglioside-mediated activation of the unfolded protein response causes neuronal death in a neurodegenerative gangliosidosis. *Mol Cell.* 2004; 15:753–766. doi: 10.1016/j.molcel.2004.08.029
 35. Hotamisligil G. Endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis. *Nat Med.* 2010; 16: 396–399. doi:10.1038/nm0410-396
 36. Almeida SF., Fleming JV., Azevedo JE., Carmo-Fonseca M., de Sousa M. Stimulation of an unfolded protein response impairs MHC class I expression. *J Immunol.* 2007; 178: 3612–3619. doi: 10.4049/jimmunol.178.6.3612
 37. Granados DP., Tanguay P.L., Hardy M.P., Caron E., de Verteuil D., Meloche S., et al. ER stress affects processing of MHC class I-associated peptides. *BMC Immunol.* 2009; 10: 10. doi:10.1186/1471-2172-10-10
 38. Yang L., Jhaveri R., Huang J., Qi Y., Diehl A.M. Endoplasmic reticulum stress, hepatocyte CD1d and NKT cell abnormalities in murine fatty livers. *Lab. Invest.* 2007; 87: 927–937. doi: 10.1038/labinvest.3700603
 39. Kelley J.L., Ozment T.R., Li C., Schweitzer J.B., Williams D.L. Scavenger receptor-A (CD204): A two-edged sword in

- health and disease. *Critical Reviews in Immunology*. 2014; 34 (3): 241–261. doi:10.1615/critrevimmunol.2014010267
40. Ji Y., Jian B., Wang N., Sun Y., Moya M.L., Phillips M.C., et al. Scavenger receptor BI promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem*. 1997; 272 (34): 20982–5. doi: 10.1074/jbc.272.34.20982
41. Cojocaru E., Trandafirescu M., Leon M., Cotuțiu C., Foia L. Immunohistochemical expression of anti-CD68 antibody in atherosclerotic plaque. *Rom J Morphol. Embryol*. 2012; 53 (1): 61–66.
42. Goyal T., Mitra S., Khaidakov M., Wang X., Singla S., Ding Z., et al. Current concepts of the role of oxidized LDL receptors in atherosclerosis. *Cur Atheroscler Rep*. 2012; 14: 150–159. doi:10.1007/s11883-012-0228-1
43. Tabas I. Macrophage Apoptosis in Atherosclerosis: Consequences on Plaque Progression and the Role of Endoplasmic Reticulum Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2009; 11 (9): 2333–2339. doi: 10.1089/ars.2009.2469
44. Martínez M.S., García A., Luzardo E., Chávez-Castillo M., Olivar L.C., Salazar J., et al. Energetic metabolism in cardiomyocytes: molecular basis of heart ischemia and arrhythmogenesis. *Vessel Plus*. 2017; 1:130–4. doi: 10.20517/2574-1209.2017.34
45. Gargalovic P.S., Gharavi N.M., Clark M.J., Pagnon J., Yang W.P., He A., et al. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 2490–2496. doi: 10.1161/01.ATV.0000242903.41158.a1
46. Li Y., Schwabe R.F., DeVries-Seimon T., Yao P.M., Gerbod-Giannone M.C., Tall A.R., Davis R.J., Flavell R., Brenner D.A., Tabas I. Free cholesterol-loaded macrophages are an abundant source of tumor necrosis factor- α and interleukin-6: model of NF- κ B- and MAP kinase-dependent inflammation in advanced atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2005; 280: 21763–21772. doi: 10.1074/jbc.M501759200
47. Schroder M., Kaufman R.J. Divergent roles of IRE1 α and PERK in the unfolded protein response. *Curr Mol Med*. 2006; 6 (1): 5–36. doi:10.2174/156652406775574569
48. Zhang K., Kaufman R.J. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature*. 2008; 454 (7203): 455–462. doi: 10.1038/nature07203
49. Calvo M.J., Martínez M.S., Torres W., Chávez-Castillo M., Luzardo E., Villasmil N., et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health: a molecular view into structure and function. *Vessel Plus*. 2017; 1:116–128. doi:10.20517/2574-1209.2017.14
50. Rius J., Guma M., Schachtrup C., Akassoglou K., Zinkernagel A.S., Nizet V., et al. NF- κ B links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 α *Nature*. 2008; 453: 807–811. doi: 10.1038/nature06905
51. Deng J., Lu P.D., Zhang Y., Scheuner D., Kaufman R.J., Sonenberg N., et al. Translational repression mediates activation of nuclear factor- κ B by phosphorylated translation initiation factor 2. *Mol Cell Biol*. 2004; 24: 10161–10168. doi: 10.1128/MCB.24.23.10161-10168.2004
52. Xu C., Bailly-Maitre B., Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest*. 2005; 115: 2656–2664. doi:10.1172/JCI26373
53. Myasoedova V.A., Chistiakov D.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2018; 123:159–167. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.08.026.
54. Kim R., Emi M., Tanabe K., Murakami S. Role of the unfolded protein response in cell death. *Apoptosis*. 2006; 11: 5–13. doi: 10.1007/s10495-005-3088-0
55. Seimon T.A., Nadolski M.J., Liao X., Magallon J. Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab*. 2010; 12 (5):467–82. doi:10.1016/j.cmet.2010.09.010
56. Harding H.P., Zhang Y., Zeng H., Novoa I., Lu P.D., Calton M., et al. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell*. 2003; 11 (3): 619–633. doi:10.1016/s1097-2765(03)00105-9
57. Strassheim D., Karoor V., Stenmark K., Verin A., Gerasimovskaya E. A current view of G protein-coupled receptor-mediated signaling in pulmonary hypertension: finding opportunities for therapeutic intervention. *Vessel Plus*. 2018; 2:21.
58. Nishitoh H., Matsuzawa A., Tobiume K., Saegusa K., Takeda K., Inoue K., et al. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats. *Genes Dev*. 2002; 16: 1345–1355. doi:10.1101/gad.992302
59. Tabas I., Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat Cell Biol*. 2011 Mar; 13(3): 184–190. doi: 10.1038/ncb0311-184
60. Parolari A., Poggio P., Myasoedova V., Songia P., Bonalumi G., Pilozi A., et al. Biomarkers in Coronary Artery Bypass Surgery: Ready for Prime Time and Outcome Prediction. *Front Cardiovasc Med*. 2016;2:39. doi: 10.3389/fcvm.2015.00039

Для цитирования: Багери Екта М., Сухоруков В.Н., Маркин А.М., Собенин И.А., Орехов А.Н. Роль стресса эндоплазматического ретикулума в атеросклерозе. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(4): 88–94. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-88-94

To cite: Bagheri Ekta M., Sukhorukov V.N., Markin A.M., Sobenin I.A., Orekhov A.N. The role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4): 88–94. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-88-94



УДК 616-008.64

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-95-104

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ СРЕДИ ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СТРАН

Е.А. Вегнер², К.Е. Кривошапова¹, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650029

Основные положения

- Синдром старческой астении оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни населения, приводит к снижению резервных возможностей организма, тем самым увеличивая риск инвалидизации и смертельных исходов.

Резюме

Представленный обзор литературы посвящен одной из наиболее актуальных на сегодняшний день проблеме – диагностике синдрома старческой астении (ССА) среди пожилого населения различных стран. По последним данным, доля пожилого населения земного шара растет с каждым годом, в связи с чем закономерно увеличивается распространенность ССА. Наличие данного синдрома неблагоприятно влияет на качество жизни, приводит к снижению резервных возможностей организма, тем самым возрастает риск инвалидизации и смерти. В обзоре освещены наиболее актуальные данные, отражающие многообразие подходов к диагностике ССА среди пожилого населения различных стран. Представлена краткая характеристика положительных и отрицательных сторон каждого метода скрининга хрупкости. Сформулированы аргументы для проведения дополнительных клинических исследований, направленных на разработку наиболее чувствительного и специфичного метода диагностики ССА. Поиск литературы выполнен в базе данных PubMed.

Ключевые слова

Синдром старческой астении • Хрупкость • Пожилой возраст • Диагностика • Чувствительность • Специфичность

Поступила в редакцию: 29.08.2020; поступила после доработки: 11.09.2020; принята к печати: 05.10.2020

CHALLENGES IN DIAGNOSING FRAILTY SYNDROME IN THE ELDERLY POPULATION OF DIFFERENT COUNTRIES

E.A. Vegner², K.E. Krivoshapova¹, O.L. Barbarash^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650029

Highlights

- The frailty syndrome significantly affects the quality of life of the population, leads to a gradual decline in physiological reserve, and increases the risk of disability and mortality.

Abstract

The review article discusses the challenges in diagnosing frailty in the elderly population of different countries. It is one of the most critical issues in the recent clinical practice. The global proportion of the elderly population is increasing annually, thereby the prevalence of the frailty syndrome is projected to increase to an unprecedented rate. This syndrome worsens the quality of life of the population, limits physiological reserve and increases the risk of disability and fatal events. This review provides recent approaches for diagnosing frailty syndrome in the elderly

Для корреспонденции: Кристина Евгеньевна Кривошапова, ya.kristi89@yandex.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Kristina E. Krivoshapova, ya.kristi89@yandex.ru; address: 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

population of different countries. Relevant pros and cons of each frailty assessment tools are briefly discussed. The rationale for the further clinical studies aimed at developing highly sensitive and specific method for frailty diagnosis is presented. The PubMed database was used to identify relevant studies and systematic reviews.

Keywords Frailty syndrome • Frailty • Elderly age • Diagnosis • Sensitivity • Specificity

Received: 29.08.2020; received in revised form: 11.09.2020; accepted: 05.10.2020

Список сокращений

ДИ	– доверительный интервал	FI	– индекс слабости
ССА	– синдром старческой астении	MHR	– многовариантное отношение рисков
DXA	– двухэнергетическая рентгенологическая абсорбциометрия		

Введение

Население земного шара с каждым годом становится старше. Согласно сценарию демографического развития Организации Объединенных Наций, к 2050 г. ожидается увеличение количества лиц старше 65 лет в два раза, в то время как общая популяция людей на Земле может возрасти только на 34% [1]. Подобная тенденция прослеживается и в Российской Федерации. Так, по данным Росстата, с 2006 по 2015 г. доля пожилого населения РФ возросла на 20%, а общая численность населения за данный период увеличилась только на 2%. К 2031 г. в России доля пожилого населения может достичь 28,7% [2].

Возраст является значимым фактором развития многочисленных хронических заболеваний, поэтому для пациентов пожилого и старческого возраста характерна высокая степень коморбидности. Распространенность сочетанных патологий среди лиц 65–74 лет достигает 62%, среди людей 85 лет и старше – 82% [3, 4]. К тому же у пациентов пожилого и старческого возраста все чаще выявляется хрупкость, которая является отражением мультиморбидности таких больных. Поэтому качество жизни и состояние здоровья пожилых людей определяются не столько хроническими заболеваниями, сколько наличием и тяжестью синдрома старческой астении (ССА), или хрупкости [5]. При этом вопрос ССА остается малоизученным. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации геронтологов и гериатров 2018 г. [6], старческая астения – гериатрический синдром, характеризующийся возрастом, ассоциированным со снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящим к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов; с высоким риском неблагоприятных исходов, инвалидизации и смерти. Также выделяют состояние, предшествующее развитию ССА, – преастению, которое включает отдельные признаки, количественно недостаточные для постановки диагноза ССА [6].

По данным различных исследований, распространенность ССА значительно варьирует и зависит от возраста людей, включенных в эпидемиологические исследования, пола, расы, места проживания, а также используемых критериев диагностики [7]. В 2012 г. в США проведен систематический обзор, включивший 21 когортное исследование и более 61 тыс. пациентов, у которых хрупкость определялась с помощью фенотипической модели оценки ССА. С учетом полученных данных распространенность ССА колебалась от 4,0 до 59,1%. В среднем распространенность ССА среди проживающих дома людей в возрасте 65 лет и старше составила 10,7%, а преастении – 41,6%. Среди лиц, проживающих в домах престарелых, частота выявления ССА достигала 52,3% [8, 9]. В настоящее время в России ССА встречается среди 84% населения пожилого и старческого возраста, при этом распространенность синдрома закономерно увеличивается с возрастом и наиболее часто диагностируется у женщин [7]. Эти данные подтверждаются результатами исследования, проведенного с 2004 по 2005 г. в 12 европейских странах (Австрия, Германия, Швеция, Нидерланды, Испания, Италия, Франция, Дания, Греция, Швейцария, Бельгия и Израиль) [8]: распространенность ССА среди 15 578 женщин составила 7,3% ($n = 1\,133$), среди 12 783 мужчин – 3,1% ($n = 395$) [10, 11]. По результатам исследования R. Romero-Ortuno и соавт. [10], процент людей с ССА выше в южной части Европы (Испания – 21,0%, Италия – 14,3%, Греция – 11,3%, Франция – 9,3%) в сравнении с северной. По данным другого исследования, частота встречаемости ССА в европейских странах следующая: Бельгия – 40%, Швейцария – 50%, США – 55%, Финляндия – 60%, Германия – 66,4% [12]. Таким образом, высокий уровень распространенности ССА в мире подтверждает необходимость проведения диагностических мероприятий среди населения пожилого и старческого возраста различных стран.

Основным препятствием для скрининга ССА и преастении является отсутствие четких критериев диагностики. В настоящее время выделяют два метода оценки ССА, созданные на основе моделей развития старческой астении. Фенотипическая модель предложена L.P. Fried и соавт. [13] по результатам Cardiovascular Health Study – когортного исследования, в которое вошли более 5 тыс. человек, мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше. Данная модель включает пять критериев: потерю веса, низкую силу пожатия, повышенную утомляемость, снижение скорости ходьбы и низкий уровень физической активности. При наличии трех и более критериев диагностируется ССА, одного-двух критериев – преастения. По результатам проведенного исследования, общая распространенность ССА составила 6,9%, увеличивалась с возрастом и встречалась чаще среди женщин (14,4%), чем мужчин (7,4%) [13].

Другая модель развития ССА – накопление «дефицитов», или индекса старческой астении, – разработана K. Rockwood и коллегами [14] на основе результатов исследования Canadian Study of Health and Aging, включившего 10 263 пациентов, средний возраст которых составил 82 года (диапазон от 65 до 106 лет). 18,7% больных были в возрастной группе от 65 до 74 лет, 46,3% – в возрасте от 75 до 84 лет и 34,9% – в возрасте от 85 и старше. Целью данной работы являлось изучение эпидемиологии деменции среди людей старше 73 лет, проживающих в Канаде. Авторы предложили список из 70 вопросов, которые были названы «дефицитами» и включали различные заболевания, симптомы и гериатрические синдромы. Индекс старческой астении рассчитывался по завершении комплексной оценки как отношение имеющихся у пациента «дефицитов» к их общему числу – чем ближе полученное значение индекса к единице, тем выраженнее ССА. По результатам исследования хрупкость стали рассматривать как накопленный «дефицит». Также было показано, что накопление «дефицитов» увеличивается с возрастом, в среднем со скоростью 3% в год [14, 15].

Помимо представленных методов сегодня широко используют модифицированные опросники, направленные на скрининг пациентов с целью выявления критериев преастении и ССА. В одно из исследований, проведенное в поликлиниках Москвы с 2014 по 2015 г. [16], вошли 395 пациентов, средний возраст которых составил 65–93 года (из них женщины – 80,4%, мужчины – 19,6%, вдовы / вдовцы – 47,2%, одиноко проживающие – 32,6%; с высшим образованием – 54,8%, со средним специальным – 28,7%, продолжают трудовую деятельность – 9%). Пациентам предлагалось анкетирование по опроснику «Возраст не помеха», состоявшему из семи простых вопросов. По результатам анкетирования, большинство пациентов (72,5%) положительно от-

ветили на вопросы о нарушении памяти, понимания, ориентации и способности планирования. У 54,6% пациентов ограничение в повседневной деятельности вызывает нарушение слуха и зрения, у 46,5% анкетированных были трудности при ходьбе. Соответственно, 40,9% отметили снижение настроения и эпизоды недержания мочи, 23% – наличие травм, связанных с падением в течение последнего года, быстрое снижение массы тела указали 14,3% анкетированных. Анализируя полученные данные, можно сказать, что опросник «Возраст не помеха» имеет высокую специфичность (89%), но низкую чувствительность (27%). В данном исследовании проводилось сравнение между результатами анкетирования и оценкой по моделям фенотипа и накопления дефицитов. Распространенность ССА по модели фенотипа составила 8,9%, преастении – 61,3%; по модели накопления «дефицитов» – 4,2 и 45% соответственно. Результаты анкетирования статистически значимо коррелировали с оценкой по моделям фенотипа и накопления «дефицита» (корреляция Спирмена – 0,4 и 0,41, $p < 0,001$). Таким образом, опросник «Возраст не помеха» может применяться для скрининга пациентов на амбулаторном этапе с целью выявления как преастении, так и ССА [6, 16].

В систематическом обзоре A. Clegg и соавт. [17] проведен анализ результатов нескольких проспективных исследований по оценке простых диагностических тестов для выявления ССА за период с 1990 по 2013 г. Изучены чувствительность, специфичность и положительная прогностическая ценность простых диагностических тестов для выявления ССА, таких как скорость ходьбы, PRISMA-7, тест «Встань и иди» (TUGT), по сравнению с фенотипической моделью. По результатам отбора включены три исследования [18, 19] с участием 3 261 человека. Средний возраст изучаемой выборки составил 74 года (70,0–78,6 года). Из них 47,5% были мужчины, 52,5% – женщинами. Средняя распространенность ССА составила 10,5% (7,7–11,6%). При сравнении получены следующие результаты: скорость походки продемонстрировала высокую чувствительность (99%), но умеренную специфичность (64%), чувствительность и специфичность опросника PRISMA-7 составили 83%. Оценка теста «Встань и иди» включала высокие чувствительность (93%) и специфичность (62%). Данные обзора показали, что такие диагностические тесты, как скорость ходьбы, PRISMA-7 и тест «Встань и иди», имеют относительно высокую чувствительность, но специфичность их ограничена, ввиду чего можно получить ложноположительные результаты, что снижает точность данных тестов. С учетом вышесказанного представленные тесты могут быть применены в совокупности с другими диагностическими методами выявления ССА.

Одним, на первый взгляд, простым, но не менее важным методом диагностики ССА является оценка питания. Питание и ССА неотъемлемо взаимосвязаны, поскольку дефицит питания является одним из определяющих факторов развития ССА. Неадекватное питание чаще всего связано со многими состояниями, такими как повышенный риск обострения хронических заболеваний, снижение антиоксидантной защиты организма, нарушение иммунитета, высокий риск остеопоротических переломов, хрупкость. Правильное сбалансированное питание важно не только для профилактики и лечения различных заболеваний, но и улучшения качества жизни [20]. Однако данные о взаимосвязи различных параметров питания и хрупкости ограничены и неоднозначны. К. Jayanama и соавт. [21] по данным Национального обследования здоровья и питания за 2003–2004 и 2005–2006 гг. (NHANES) (NHANES – серия общедоступных перекрестных опросов жителей США) оценили взаимосвязь индивидуальных параметров питания и хрупкости, смертности, а также возможность влияния различных характеристик питания на риск смертности. Исследование включало 9 030 участников, 990 человек исключены ввиду отсутствия признаков ССА. Данные о питании были представлены 84 параметрами, из них 34 содержали информацию о потреблении энергии и питательных веществ в течение 24 ч перед интервью, 5 антропометрических измерений, анализы крови, связанные с питанием (глюкоза, холестерин, общий белок, альбумины, железо крови, креатинин и др.). Индекс слабости (FI) включал 36 пунктов и был модифицирован из ранее подтвержденного индекса слабости в NHANES. Из FI были исключены все вопросы о питании. Пациенты были разделены на четыре группы FI: $FI \leq 0,1$ (без признаков ССА), $0,1 < FI \leq 0,2$ (уязвимая группа), $0,2 < FI \leq 0,3$ (с признаками преастении) и $FI > 0,3$ (с ССА). Индекс питания включал 41 параметр, каждый параметр питания оценивался как 1, если значение выходило за пределы нормального диапазона – 0. Результаты данного исследования были неоднозначны. Связь между отдельными параметрами питания и хрупкостью менялась в зависимости от выраженности ССА: $FI \leq 0,1$ – 56,7%, $0,1 < FI \leq 0,2$ – 22,2%, $0,2 < FI \leq 0,3$ – 11,2% и $FI > 0,3$ – 9,8%.

По результатам антропометрических измерений, только процент лиц с низкими массой тела и толщиной подкожно-жировой складки достоверно не различался между группами. Пациенты с отклонениями в анализах крови статистически значимо различались практически по всем переменным. Данное исследование установило связь смертности от всех причин с одним параметром в группе $FI \leq 0,1$, 17 параметрами в группе $0,1 < FI \leq 0,2$, 11 параметрами в группе $0,2 < FI \leq 0,3$ и 16 параметрами в группе $FI > 0,3$. Результаты анализов показали, что только

низкий уровень витамина D в сыворотке крови значимо увеличивал риск смертности на всех уровнях хрупкости. При объединении параметров, связанных с питанием, но не связанных с уровнем смертности, индекс питания коррелировал с высоким риском смертности среди лиц, имеющих высокие показатели FI. Таким образом, результаты исследования подтверждают связь между ССА и питанием. Плохое состояние питания повышает смертность независимо от возраста, пола, семейного положения и образования, особенно у населения с ССА [22, 23].

В исследовании J. Bollwein с соавт. [24] определялась связь между результатами Краткой шкалы оценки питания (MNA) и ССА у пациентов старше 75 лет. В исследовании приняли участие 206 человек, из них 66% – женщины. Пациентам проведено анкетирование по опроснику MNA, согласно которому менее 17 баллов – недоедание, 17–23,5 балла – риск недоедания [25, 26]. По результатам исследования, 15,5% пациентов имели ССА, 39,8% – преастению, среди 44,7% не выявлен ССА. Дефицит питания у пациентов с признаками хрупкости составил 15,1%, риску недоедания подвержены 2,2% пациентов, которые не имели ССА. Следовательно, 90% пациентов, которые страдали ССА, также были подвержены риску недоедания. Представленные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи питания и ССА у пациентов старше 75 лет.

Еще одним исследованием, в котором оценено питание с использованием опросника MNA у пациентов старше 60 лет и изучена взаимосвязь питания и функциональной активности обследуемых, стала работа M.R.M. Oliveira и соавт. [27]. Исследование проводилось в условиях стационара общего профиля, было включено 240 человек (женщин – 127, мужчин – 113). Состояние питания оценивалось по шкале MNA, а функциональная активность – с помощью опросников «Инструментальная активность в повседневной жизни» (IADL) и «Активность повседневной жизни» (ADL) [28]. При оценке питания получены следующие результаты: 33,8% пациентов питались адекватно с точки зрения состояния питания, 37,1% имели погрешности в питании, среди 29,1% обследованных выявлен выраженный дефицит питания. Связь между питанием и функциональной активностью пациентов старше 60 лет обнаружена у 50% недоедающих. Авторы на основании полученных результатов исследования пришли к выводу, что опросник MNA может быть применен для скрининга ССА, так как обладает высокой чувствительностью и специфичностью. С его помощью возможно выявлять риск недоедания до значимого изменения веса, а ежедневный контроль приема пищи может быть полезен для предотвращения саркопении и ухудшения функционального состояния пациентов пожилого возраста. Также опросники IADL и ADL показали

взаимосвязь питания и функциональной активности. Недоедание ухудшает функциональное состояние человека, и, наоборот, ухудшение функционального статуса негативно влияет на потребление пищи. С учетом вышесказанного оценка питания является важнейшим критерием ранней диагностики ССА. Правильное сбалансированное питание как отдельно, так и в сочетании с другими факторами (например, физической активностью), вероятно, может отсрочить развитие хрупкости у пожилых пациентов, но этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Низкий уровень физической активности среди населения различных стран, по результатам многих исследований, оказывает влияние на развитие ССА и преастиции. В работе M.V. Castell и соавт. [29] оценивались распространенность хрупкости и показатель скорости ходьбы среди городского населения Мадрида (Испания), а также определялось наличие связи между двумя показателями с точки зрения диагностики ССА. В исследовании приняли участие 1 327 человек в возрасте 65 лет и старше, проживающих в Мадриде. Женщины составили 53,4% (708 / 1 327), средний возраст пациентов – $75,4 \pm 7,4$ года (диапазон 65–104). ССА оценивался с помощью фенотипической модели L.P. Fried, а скорость ходьбы рассматривалась как отдельный показатель: точка отсчета была от 0,8 до 0,9 м/с, выше которой можно исключить хрупкость. У 143 пациентов выявлена хрупкость, распространенность ССА выше у женщин (13,7%, 95% доверительный интервал, ДИ, 11,4–16,3), чем у мужчин (6,0%, 95% ДИ 4,2–8,4), и увеличивалась с возрастом. Скорость ходьбы менее 0,8 м/с выявлена у 42,6% человек, менее 0,9 м/с – у 50,2%. ССА в выборке в возрасте 75 лет и старше может быть исключена у 99,9% лиц со скоростью ходьбы $\geq 0,8$ м/с и у 100% – со скоростью ходьбы $\geq 0,9$ м/с. Полученные данные подтверждают, что скорость ходьбы $\geq 0,9$ м/с исключает наличие ССА, а скорость ходьбы $\leq 0,8$ м/с, наоборот, повышает вероятность диагноза хрупкости. Таким образом, тест измерения скорости ходьбы может быть применен для диагностики хрупкости.

В исследовании S. Shinkai и соавт. [30], проведенном среди японского населения, сравнивались показатели физической активности: сила сжатия кисти, равновесие, обычная и максимальная скорость ходьбы. Функциональное состояние оценивалось ежегодно в течение шести лет. Результаты показали, что сила сжатия кисти и равновесие наиболее чувствительны к выявлению ССА у людей пожилого возраста с высоким риском функциональной зависимости. Также установлено, что показатели скорости ходьбы различаются в зависимости от возрастной группы. Максимальная скорость ходьбы была наиболее чувствительна в отношении прогнозирования наступления функциональной зависимости для лиц более молодого возраста

(65 ± 74 года). Обычная скорость ходьбы обладала более высокой чувствительностью среди обследованных пожилого возраста (75 лет и старше). Все вышеприведенные данные различных исследований подтверждают значимость определения уровня физической активности для выявления ССА и преастиции среди пожилого населения. При этом уровень физической активности представляет собой один из диагностических методов выявления хрупкости, но не может прогнозировать развитие преастиции или ССА.

По данным многочисленных исследований, наличие хрупкости у пациентов пожилого возраста часто сопровождается повышенным риском падений, переломов, развитием остеопороза и саркопении. С целью диагностики вышеперечисленных состояний применяются рентгенологическое исследование и компьютерная томография. Так, в работе K.E. Ensrud и соавт. [31] рассматривалась связь между хрупкостью пациентов и высокими рисками падения и остеопоротических переломов и смертью. В сравнении с женщинами без признаков хрупкости риск повторных падений у женщин с преастицией составил 11% (1,23, 95% ДИ 1,02–1,48), с ССА – 20% (1,38, 95% ДИ 1,02–1,88). Риск переломов у пациенток с преастицией составил 11% (многовариантное отношение рисков, MHR, 1,27; 95% ДИ 1,04–1,56), среди хрупких женщин – 14% (MHR 1,40, 95% ДИ 1,03–1,90). Женщины с преастицией продемонстрировали увеличение риска смертности в 1,3 раза (MHR 1,32, 95% ДИ 1,18–1,48), пациентки с ССА – в 1,8 раза (MHR 1,82, 95% ДИ 1,56–2,13).

В еще одном исследовании K.E. Ensrud и соавт. [32] проводилось сравнение индекса SOF (исследование остеопоротических переломов) с более сложным индексом CHS (исследование сердечно-сосудистых заболеваний) с целью прогнозирования падений, инвалидности, переломов и смерти у женщин 69 лет и старше. Женщины с признаками ССА подвержены высоким рискам повторных падений – 19–20% (отношение шансов 2,4), перелома бедра – 14–15% (отношение рисков 1,7–1,8), инвалидизации – 49–53% (отношение шансов 2,2–2,8) и смерти – 69–65% (отношение рисков 2,4–2,7) ($p < 0,001$ для всех моделей). Данные результаты подтвердили, что индексы SOF и CHS могут применяться для диагностики хрупкости.

Интересные данные представлены в исследовании J. Khatib и соавт. [33], целью которого было определение эффективности DXA (двухэнергетической рентгенологической абсорбциометрии) для диагностики хрупкости среди мужчин в возрасте 70 лет и старше. В исследование вошли 143 человека, 55 пациентам выполнена DXA. Авторами продемонстрирована высокая вероятность выявления хрупкости с применением DXA. У 13 (24%) мужчин

отмечена нормальная минеральная плотность костей, у 30 (54%) определены признаки остеопении, у 12 (22%) – остеопороза. Таким образом, широкое применение DXA может повысить вероятность выявления преастении и ССА.

В когортном исследовании S.J. Kaplan и соавт. [34] по данным результатов компьютерной томографии определили наличие связи между сарко- и/или остеопенией и однолетней смертностью среди пациентов пожилого возраста с травмой. Из 450 пациентов, включенных в исследование, 289 (64%) человек имели как минимум один рентгенологический показатель хрупкости. Пациенты были разделены на четыре группы: у 74 (16,4%) диагностирована как сарко-, так и остеопения, у 167 (37,1%) – только саркопения, у 48 (10,7%) – остеопения, 161 (35,8%) пациент – без рентгенологических показателей сарко- и остеопении. У 408 пациентов сарко- и остеопения были связаны с высоким риском однолетней смертности. Для саркопении риск смертности составил 10,3% (95% ДИ 1,3–78,8, $p = 0,03$), остеопении – 11,9% (95% ДИ 1,3–107,4, $p = 0,03$), а для сочетания сарко- и остеопении – 9,4% (95% ДИ 1,2–75,4, $p = 0,03$). С учетом высокой доступности компьютерной томографии скрининг радиологических показателей ССА способствует ранней диагностике хрупкости. Представленные данные различных исследований еще раз подтверждают необходимость диагностики ССА на раннем этапе для снижения риска инвалидизации и смертности среди лиц пожилого возраста.

В большинстве случаев для скрининга ССА используется индекс слабости, однако не стоит забывать о таких простых, но информативных методах, как лабораторная диагностика. S.E. Howlett и соавт. [35] продемонстрировали, что FI в сочетании с лабораторными тестами эффективно определяют высокий риск смерти среди хрупких пациентов. В исследовании приняли участие 1 013 человек старше 65 лет. Пациентам оценивали хрупкость с помощью FI, затем определяли FI-LAB (лабораторный индекс хрупкости), который включает 21 лабораторный показатель (белок, альбумин, гемоглобин, глюкоза, кальций, калий, натрий, мочевины, ТТГ, Т4 свободный и т. д.). Наблюдение продолжалось в течение шести лет, основным результатом которого являлась оценка выживаемости участников. По завершении исследования из 1 013 участников 51,3% умерли. Среднее значение FI-LAB составило 0,27 (стандартное отклонение 0,11, 95% ДИ 0,05–0,63), при повышении FI-LAB коэффициент смертности увеличивался на 2,8% (95% ДИ 1,02–1,04). В ряде других работ [36–39] проводилась оценка одного или небольшого количества лабораторных показателей. В настоящее время роль лабораторных показателей представляет большой интерес как для патогенеза хрупкости, так и диагностики преастении и ССА.

В работе К. Darwin и соавт. [39] внимание было направлено на установление связи ССА с воспалительным процессом в организме на основе лабораторных показателей (трансферрин, фибриноген, гаптоглобин). В данном исследовании принимали участие мужчины и женщины, средний возраст которых составил $80,6 \pm 6,4$ года. Наличие хрупкости было определено с помощью FI, затем проводился забор крови с последующим иммуноферментным анализом, а также высокочувствительный иммуноферментный анализ на интерлейкин-6. Полученные данные подтвердили, что как высокие показатели трансферрина были связаны с наличием хрупкости (без признаков ССА – $43,4 \pm 11,4$, преастения – $54,3 \pm 11,9$, ССА – $58,3 \pm 10,2$, $p < 0,001$), так и высокий уровень фибриногена (без признаков ССА – $40,6 \pm 9,3$, преастения – $51,2 \pm 19,5$, ССА – $70,4 \pm 17,5$, $p < 0,0001$) и интерлейкина-6 (преастения – $0,13 \pm 0,33$, ССА – $0,60 \pm 0,98$, $p = 0,0035$), а показатели гаптоглобина не различались во всех группах (без признаков ССА – $1,1 \pm 0,6$, преастения – $1,3 \pm 0,6$, ССА – $1,3 \pm 0,6$, $p = 0,5$). Тем самым авторы установили связь ССА с более высокими концентрациями воспалительных гликопротеинов в плазме крови. Все вышеприведенные данные еще раз подтверждают, что для выявления ССА и преастении могут быть использованы доступные рутинные методы лабораторной диагностики. Использование лабораторных методов диагностики хрупкости может повысить не только чувствительность физических тестов, но и внести вклад в изучение патофизиологических особенностей данного синдрома, способствовать раннему выявлению лиц с высоким риском развития ССА.

Заключение

Увеличение продолжительности жизни населения различных стран, рост численности населения пожилого и старческого возраста во всем мире делают проблему ССА весьма актуальной. По данным статистических анализов, исследований, распространенность преастении и ССА достаточно высока как в странах Европы и США, так и в России. В России население пожилого и старческого возраста в большей степени подвержено развитию хрупкости, так как имеет высокий уровень полиморбидности. ССА оказывает влияние на качество жизни, а также приводит к снижению резервных возможностей организма, тем самым увеличивая риск неблагоприятных исходов, инвалидизации и смертности.

В настоящее время для выявления ССА и преастении недостаточно одного из вышепредставленных методов диагностики. Напротив, наиболее эффективным в выявлении ССА и преастении является сочетание индекса старческой астении с валидизированными опросниками, такими как «Возраст не помеха» и PRISMA-7, а также Краткой батареей тестов

по физической активности и комплексной гериатрической оценкой. Однако на сегодняшний день нет единого мнения относительно критериев и инструментов диагностики хрупкости. В большинстве случаев в России для скрининга ССА применяют клинические рекомендации Российской ассоциации геронтологов и гериатров. С учетом высокой частоты встречаемости хрупкости среди населения различных стран и неблагоприятного прогноза для таких пациентов требуется доработка уже существующих методов диагностики, а также разработка новых, которые позволили бы выявлять ССА на более раннем этапе (этапе преастении). Только единый общепринятый алгоритм поможет добиться успехов в своевременной диагностике преастении и старческой астении.

Информация об авторах

Вегнер Елена Александровна, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1175-0785

Кривошапова Кристина Евгеньевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2384-5682

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

BEA – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KKE – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

BOL – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Конфликт интересов

Е.А. Вегнер заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Е. Кривошапова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш входит в состав редакционной коллегии журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Author Information Form

Vegner Elena A., a Ph.D. student, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1175-0785

Krivoshapova Kristina E., Ph.D., a researcher at the Laboratory for Comorbidities in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2384-5682

Barbarash Olga L., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Chair of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Author Contribution Statement

VEA – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KKE – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wan H., Goodkind D., Kowal P. International Population Reports: An Aging World: 2015. DC: U.S. Government Publishing Office; 2016: 165. DOI: 10.13140/RG.2.1. 1088.9362.

2. Federal State Statistics Service Russian Federation. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/en/main/ (accessed 07.07.2019).

3. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012; 380 (9836): 37–43. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (12) 60240-2.
4. Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 2: 6–18. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-2-6-18
5. Kotovskaya Yu.V., Tkachev O.N. Comorbid conditions in the elderly and senile age. Available at: <https://profmedforum.ru/oprosyi-211/modul1/> (accessed 05.07.2019).
6. Клинические рекомендации по старческой астении Российской ассоциации геронтологов и гериатров 2018 года. Режим доступа: <http://www.rgnkc.ru/spetsialistam/metodicheskie-materialy> (дата обращения: 03.06.2019).
7. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.E., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V. Senile asthenia: What you need to know about her first level physician. *Russian Medical Journal*. 2017; 25: 1820–1822.
8. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community dwelling older persons: a systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (8): 1487–1492. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
9. Kojima G. Prevalence of frailty in nursing homes: A systematic review and metaanalysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016; 16: 940–945. DOI: 10.1519/JPT.0000000000000097.
10. Romero-Ortuno R., Walsh D.C., Lawlor B., Kenny R.A. A Frailty Instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatrics*. 2010; 10: 57. DOI: 10.1186/1471-2318-10-57.
11. Klevmarken A., Hesselius P., Swensson B. SHARE sampling procedures and calibrated scale weights. In: Börsch-Supan A., Jürges H., editors. *The Survey of Health, Ageing and Retirement Survey in Europe – Methodology*. Mannheim: Mannheim Research Institute for the Economics of Aging (MEA). 2005; 28–69. Available at: <http://www.mea.uni-mannheim.de/> (accessed 03.07.2019).
12. Santos-Eggimann B., Cuenoud P., Spagnoli J., Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64 (6): 675–681. DOI: 10.1093/gerona/glp012.
13. Fried L., Ferrucci L., Darer J., Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J. Gerontol. Ser. A-Biol. Sci. Med. Sci.* 2004; 59 (3): 255–263. DOI: 10.1093/gerona/59.3.m255
14. Mitnitski A.B., Mogilner A.J., Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Sci World J*. 2001; 1: 323–336. DOI: 10.1100/tsw.2001.58.
15. Jones D.M., Song X., Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric. *American Geriatric Society*. 2004; 52: 1929–1933. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52.521.x.
16. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Мхитарян Э.А., Онучина Ю.С., Лысенков С.Н. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии*. 2017; 30 (2): 236–242.
17. Clegg A., Rogers L., Young J. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review. *Age and Ageing*. 2015; 44 (1): 148–152. DOI: 10.1093/ageing/afu157.
18. Savva G.M., Donoghue O.A., Horgan F., O'Regan C., Cronin H., Kenny R.A. Using timed up-and-go to identify frail members of the older population. *The Journals of Gerontology*. 2013; 68 (4): 441–446. DOI: 10.1093/gerona/gls190.
19. Hoogendijk E.O., van der Horst H.E., Deeg D., Frijters D., Prins B., Jansen A., Nijpels G., van Hout H. V. The identification of frail older adults in primary care: comparing the accuracy of five simple instruments. *Age and Ageing*. 2013; 42 (2): 262–265; DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afs163>.
20. Lorenzo-López L., Maseda A., De Labra C. Regueiro-Folgueira L. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatrics*. 2017; 17: 108. DOI: 10.1186/s12877-017-0496-2.
21. Jayanama K., Theou O., Blodgett J.M., Cahill L., Rockwood K. Frailty, nutrition-related parameters and mortality across the adult age spectrum. *BMC Medicine*. 2018; 16: 188. DOI: 10.1186/s12916-018-1176-6.
22. Kaiser M.J., Bauer J.M., Ramsch C., Uter W., Guigoz Y., Cederholm T. et al. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using a mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58 (9): 1734–1738. DOI: 10.1111 / j.1532-5415.2010.03016.x.
23. Constans T., Bacq Y., Brechot J.F., Guilmot J.L., Choutet P., Lamisse F. Protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40 (3): 263–268. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1992.tb02080.x.
24. Bollwein J., Volkert D., Diekmann R., Kaiser M.J., Uter W., Vidal K. et al. Nutritional status according to the mini nutrition assessment (MNA®) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship. *J Nutr Health Aging*. 2013; 17 (4): 351–356. DOI: 10.1007/s12603-013-0009-8.
25. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature-What does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006; 10: 466–485.
26. Guigoz Y., Garry J.P. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Gerontol*. 1994; 4 (2): 15–59. DOI: 10030728344/.
27. Oliveira M.R.M., Fogaça K.C.P. Nutritional status and functional capacity of hospitalized elderly. *Nutr. J.* 2009; 8: 54. DOI: 10.1186/1475-2891-8-54.
28. Fillenbaum G.G., Smyer M.A. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. *Journal of Gerontol*. 1981; 36 (4): 428–434. DOI: 10.1093/geronj/36.4.428.
29. Castell M.V., Sanchez M., Keipo J., Martin S., Otero A. Prevalence of fragility and low walking speed in people aged 65 and over: implications for primary health care. *BMC Fam Pract*. 2013; 14 (86). DOI: 10.1186/1471-2296-14-86.
30. Shinkai S., Watanabe S., Kumagai S., Fujiwara Y., Amano H., Yoshida H. et al. Walking speed as a good predictor for the onset of functional dependence in a Japanese rural community population. *Age and Ageing*. 2000; 29 (5): 441–446. DOI: 10.1093/ageing/29.5.441.
31. Ensrud K.E., Ewing S.C., Taylor B.C., Fink H.A., Stone K.L., Cauley J.A., Tracy J.K., Hochberg M.C., Rodondi N., Cawthon P.M. Frailty and risk of falls, fractures and mortality in older women: study of osteoporotic fractures. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2007; 62 (7): 744–751. DOI: 10.1093/gerona/62.7.744.
32. Ensrud K.E., Ewing S.K., Brent S. Taylor C. Comparison of 2 Frailty Indexes for Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Death in Older Women. *Arch Intern Med*. 2008; 168 (4): 382–389. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.113.
33. Khatib D., Stout K., Gosmanov R.A. Using DXA screening for the diagnosis of osteoporosis in veterans of the United States aged 70 years and older. *Journal of Experimental Medicine*. 2018; 66 (2). DOI: 10.1136/jim-2017-000557.
34. Kaplan S.J., Arbabi S., Pham N.T. Association of Radiologic Indicators of Frailty With 1-Year Mortality in Older Trauma Patients Opportunistic Screening for Sarcopenia and Osteopenia. *JAMA SURGERY*. 2017; 152 (2): 164–604. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.4604.

35. Howlett S.E., Rockwood M., Mitnitski A., Rockwood K. Standard laboratory tests to identify older adults at increased risk of death. *BMC Medicine*. 2014; 12: 171. DOI: 10.1186/s12916-014-0171-9.

36. Landi F., Russo A., Pahor M., Capoluongo E., Liperoti R., Cesari M. et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels and mortality in frail, community-living elderly. *Gerontology*. 2008; 54: 71–78. DOI: 10.1159/000111381.

37. Tajar A., Lee D.M., Pye S.R., O'Connell M.D., Ravindrarajah R., Gielen E. et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels

in older European men. *Age Ageing*. 2013; 42: 352–359. DOI: 10.1093/ageing/afs162.

38. Hubbard R.E., Sinead O'Mahony M., Woodhouse K.W. Erythropoietin and anemia in aging and frailty. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56: 2164–2165. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01997.x.

39. Darvin K., Randolph A., Ovalles S., Halade D., Breeding L., Richardson A., Espinoza S.E. Plasma protein biomarkers of the geriatric syndrome of frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69: 182–186. DOI: 10.1093/gerona/glt183.

REFERENCES

1. Wan H., Goodkind D., Kowal P. *International Population Reports: An Aging World: 2015*. DC: U.S. Government Publishing Office; 2016: 165. DOI: 10.13140/RG.2.1.1088.9362.

2. Federal State Statistics Service Russian Federation. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/en/main/ (accessed 07.07.2019).

3. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012; 380 (9836): 37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.

4. Gaifulin R.A., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Survival after surgical treatment of multifocal atherosclerosis in different age groups. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017; 2: 6–18. (In Russian). DOI: 10.17802/2306-1278-2017-2-6-18.

5. Kotovskaya Yu.V., Tkachev O.N. Comorbid conditions in the elderly and senile age. Available at: <https://profmedforum.ru/oprosyi-211/modul1/> (accessed 05.07.2019).

6. Klinicheskie rekomendacii po starcheskoj astenii Rossijskoj associacii gerontologov i geriatrov 2018 goda. Available at: <http://www.rgnkc.ru/spetsialistam/metodicheskie-materialy> (accessed 03.06.2019) (In Russian).

7. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.E., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V. Senile asthenia: What you need to know about her first level physician. *Russian Medical Journal*. 2017; 25: 1820–1822.

8. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. Prevalence of frailty in community dwelling older persons: a systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2012; 60 (8): 1487–1492. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.

9. Kojima G. Prevalence of frailty in nursing homes: A systematic review and metaanalysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2016; 16: 940–945. DOI: 10.1519/JPT.0000000000000097.

10. Romero-Ortuno R., Walsh D.C., Lawlor B., Kenny R.A. A Frailty Instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatrics*. 2010; 10: 57. DOI: 10.1186/1471-2318-10-57.

11. Klevmarken A., Hesselius P., Swensson B. SHARE sampling procedures and calibrated scale weights. In: Börsch-Supan A., Jürges H., editors. *The Survey of Health, Ageing and Retirement Survey in Europe – Methodology*. Mannheim: Mannheim Research Institute for the Economics of Aging (MEA). 2005; 28–69. Available at: <http://www.mea.uni-mannheim.de/> (accessed 03.07.2019).

12. Santos-Eggimann B., Cuenoud P., Spagnoli J., Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64 (6): 675–681. DOI: 10.1093/gerona/glp012.

13. Fried L., Ferrucci L., Darer J., Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J. Gerontol. Ser. A-Biol. Sci. Med. Sci*. 2004; 59 (3): 255–263. DOI: 10.1093/gerona/59.3.m255

14. Mitnitski A.B., Mogilner A.J., Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Sci World J*. 2001; 1: 323–336. DOI: 10.1100/tsw.2001.58.

15. Jones D.M., Song X., Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric. *American Geriatric Society*. 2004; 52: 1929–1933. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52.521.x.

16. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Mkhitarian E.A., Onuchina Yu., Lysenkov S.N. Validation of the questionnaire for screening senile asthenia syndrome in outpatient practice. *Advances in gertology*. 2017; 30 (2): 236–242.

17. Clegg A., Rogers L., Young J. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review. *Age and Ageing*. 2015; 44 (1): 148–152. DOI: 10.1093/ageing/afu157.

18. Savva G.M., Donoghue O.A., Horgan F., O'Regan C., Cronin H., Kenny R.A. Using timed up-and-go to identify frail members of the older population. *The Journals of Gerontology*. 2013; 68 (4): 441–446. DOI: 10.1093/gerona/gls190.

19. Hoogendijk E.O., van der Horst H.E., Deeg D., Frijters D., Prins B., Jansen A., Nijpels G., van Hout H. V. The identification of frail older adults in primary care: comparing the accuracy of five simple instruments. *Age and Ageing*. 2013; 42 (2): 262–265. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afs163>.

20. Lorenzo-López L., Maseda A., De Labra C. Regueiro-Folgueira L. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatrics*. 2017; 17: 108. DOI: 10.1186/s12877-017-0496-2.

21. Jayanama K., Theou O., Blodgett J.M., Cahill L., Rockwood K. Frailty, nutrition-related parameters and mortality across the adult age spectrum. *BMC Medicine*. 2018; 16: 188. DOI: 10.1186/s12916-018-1176-6.

22. Kaiser M.J., Bauer J.M., Ramsch C., Uter W., Guigoz Y., Cederholm T. et al. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using a mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58 (9): 1734–1738. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.03016.x.

23. Constans T., Bacq Y., Brechot J.F., Guilmot J.L., Choutet P., Lamisse F. Protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40 (3): 263–268. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1992.tb02080.x.

24. Bollwein J., Volkert D., Diekmann R., Kaiser M.J., Uter W., Vidal K. et al. Nutritional status according to the mini nutrition assessment (MNA®) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship. *J Nutr Health Aging*. 2013; 17 (4): 351–356. DOI: 10.1007/s12603-013-0009-8.

25. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature-What does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2006; 10: 466–485.

26. Guigoz Y., Garry J.P. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Gerontol*. 1994; 4 (2): 15–59. DOI: 10030728344/.

27. Oliveira M.R.M., Fogaça K.C.P. Nutritional status and functional capacity of hospitalized elderly. *Nutr. J.* 2009; 8: 54. DOI: 10.1186/1475-2891-8-54.
28. Fillenbaum G.G., Smyer M.A. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. *Journal of Gerontol.* 1981; 36 (4): 428–434. DOI: 10.1093/geronj/36.4.428.
29. Castell M.V., Sanchez M., Keipo J., Martin S., Otero A. Prevalence of fragility and low walking speed in people aged 65 and over: implications for primary health care. *BMC Fam Pract.* 2013; 14 (86). DOI: 10.1186/1471-2296-14-86.
30. Shinkai S., Watanabe S., Kumagai S., Fujiwara Y., Amano H., Yoshida H. et al. Walking speed as a good predictor for the onset of functional dependence in a Japanese rural community population. *Age and Ageing.* 2000; 29 (5): 441–446. DOI: 10.1093/ageing/29.5.441.
31. Ensrud K.E., Ewing S.C., Taylor B.C., Fink H.A., Stone K.L., Cauley J.A., Tracy J.K., Hochberg M.C., Rodondi N., Cawthon P.M. Frailty and risk of falls, fractures and mortality in older women: study of osteoporotic fractures. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2007; 62 (7): 744–751. DOI: 10.1093/gerona/62.7.744.
32. Ensrud K.E., Ewing S.K., Brent S. Taylor C. Comparison of 2 Frailty Indexes for Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Death in Older Women. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (4): 382–389. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.113.
33. Khatib D., Stout K., Gosmanov R.A. Using DXA screening for the diagnosis of osteoporosis in veterans of the United States aged 70 years and older. *Journal of Experimental Medicine.* 2018; 66 (2). DOI: 10.1136/jim-2017-000557.
34. Kaplan S.J., Arbabi S., Pham N.T. Association of Radiologic Indicators of Frailty With 1-Year Mortality in Older Trauma Patients Opportunistic Screening for Sarcopenia and Osteopenia. *JAMA SURGERY.* 2017; 152 (2): 164–604. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.4604.
35. Howlett S.E., Rockwood M., Mitnitski A., Rockwood K. Standard laboratory tests to identify older adults at increased risk of death. *BMC Medicine.* 2014; 12: 171. DOI: 10.1186/s12916-014-0171-9.
36. Landi F., Russo A., Pahor M., Capoluongo E., Liperoti R., Cesari M. et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels and mortality in frail, community-living elderly. *Gerontology.* 2008; 54: 71–78. DOI: 10.1159/000111381.
37. Tajar A., Lee D.M., Pye S.R., O'Connell M.D., Ravindrarajah R., Gielen E. et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing.* 2013; 42: 352–359. DOI: 10.1093/ageing/afs162.
38. Hubbard R.E., Sinead O'Mahony M., Woodhouse K.W. Erythropoietin and anemia in aging and frailty. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 2164–2165. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01997.x.
39. Darvin K., Randolph A., Ovalles S., Halade D., Breeding L., Richardson A., Espinoza S.E. Plasma protein biomarkers of the geriatric syndrome of frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69: 182–186. DOI: 10.1093/gerona/glt183.

Для цитирования: Вегнер Е.А., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. Сложности диагностики синдрома старческой астении среди пожилого населения различных стран. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020;9(4): 95-104. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-95-104

To cite: Vegner E.A., Krivoshapova K.E., Barbarash O.L. Challenges in diagnosing frailty syndrome in the elderly population of different countries. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(4): 95-104. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-95-104



УДК 616.12-008.3-089.819.843:616.12-76
DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-105-113

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОДКОЖНЫХ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ

Е.А. Хоменко, С.Е. Мамчур, Т.Ю. Чичкова, М.П. Романова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Проанализированы результаты зарубежных исследований применения подкожных имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов. Описаны возможности устройства и рекомендации по использованию для лечения жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца.

Резюме

В работе обоснован приоритет имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов в профилактике внезапной сердечной смерти. В то же время обращено внимание на то, что большинство имплантируемых в мире дефибрилляторов являются эндокардиальными. Наличие электрода в полости сердца ассоциируется с рядом специфических осложнений, которые невозможно избежать, что, в свою очередь, снижает эффективность функционирования дефибриллятора и повышает риск заболеваемости и смертности. Подкожные системы исключают необходимость имплантации эндокардиального электрода, что является их преимуществом, особенно для пациентов с ожидаемой высокой продолжительностью жизни. К основным недостаткам относятся невозможность безболезненного купирования желудочковой тахикардии методом антитахистимуляции и проведения кардиостимуляции при брадикардии. С целью оценки безопасности и эффективности использования подкожных дефибрилляторов проведены и продолжаются крупные многоцентровые исследования, результаты которых демонстрируют, что подкожные системы не уступают по указанным критериям традиционным эндокардиальным. Прогресс в технологическом совершенствовании подкожных дефибрилляторов приводит даже к превосходству этих систем по отдельным функциональным параметрам над эндокардиальными. Устройствам отводится приоритетная роль в лечении пациентов с высоким риском инфекции и сложностями сосудистого доступа. Тем не менее вследствие известных ограничений подкожных систем требования к подбору кандидатов на проведение операции более жесткие. Среди всей когорты пациентов, нуждающихся в имплантации любого из возможных дефибрилляторов, кандидатов на подкожное устройство немало, так как его условно можно приравнять к однокамерному эндокардиальному дефибриллятору, который устанавливают в большинстве случаев. Вероятность необходимости смены устройства на более функциональное эндокардиальное в дальнейшем определена как низкая.

Ключевые слова

Внезапная сердечная смерть • Подкожный кардиовертер-дефибриллятор • Немотивированный шок

Поступила в редакцию: 10.07.2020; поступила после доработки: 07.08.2020; принята к печати: 19.09.2020

SUBCUTANEOUS IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATORS: HISTORY AND CURRENT STATE

E.A. Khomenko, S.E. Mamchur, T.Yu. Chichkova, M.P. Romanova

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The article presents the state-of-art analysis of the existing evidence on the use of subcutaneous

Для корреспонденции: Егор Александрович Хоменко, homea@kemcardio.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Egor A. Khomenko, e-mail: homea@kemcardio.ru; address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

implantable cardioverter-defibrillators are analyzed. The capabilities of the device and recommendations for its use for the treatment of life-threatening ventricular cardiac arrhythmias are described.

Abstract

The review indicates the priority of implantable cardioverter-defibrillators in the prevention of sudden cardiac death. Attention is drawn to the fact that most defibrillators implanted in the world are endocardial systems. The presence of the leads in the heart chambers is associated with a number of specific complications that cannot be prevented. It reduces the function capabilities of the defibrillator and increases the risk of morbidity and mortality. Subcutaneous systems eliminate the need for implantation of the endocardial leads, being preferable for patients with a long life expectancy. The main disadvantages include the impossibility to terminate ventricular tachycardia painlessly because of lack of antitachycardiac pacing and the inability to perform cardiac pacing for bradycardia. To assess the safety and efficacy of subcutaneous defibrillators, large multicenter studies have been conducted and are still ongoing. Their findings have demonstrated that subcutaneous systems are not inferior to traditional endocardial ones according to selected criteria. Recent advances in subcutaneous defibrillators have resulted in their superiority in some functional parameters of these systems over endocardial ones. Devices have a priority for patients with a high risk of infection and vascular access difficulties. Nevertheless, due to known limitations of subcutaneous systems, there are more stringent requirements for the selection of candidates for surgery. Among the entire cohort of patients requiring implantation of any type of defibrillator, there are many candidates for a subcutaneous device, as that can be conditionally equated to a single-chamber endocardial defibrillator, which is implanted in the majority of cases. The likelihood of the need to change in the future the device to a more functional endocardial is defined as low.

Keywords

Sudden cardiac death • Subcutaneous cardioverter-defibrillator • Inappropriate shock

Received: 10.07.2020; received in revised form: 07.08.2020; accepted: 19.09.2020

Список сокращений

ЖТ	– желудочковая тахикардия	ФЖ	– фибрилляция желудочков
ИКД	– имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	Э-ИКД	– имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор с эндокардиальными электродами
П-ИКД	– подкожный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор		

Введение

Внезапная сердечная смерть является ведущей причиной смертности среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями во всем мире [1]. С целью профилактики этого осложнения широко используют имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД), доказавшие большую эффективность в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией. Первое клиническое применение ИКД описано в 1980 г. [2]. С тех пор в технологии изготовления ИКД произошли неоднократные существенные изменения, значительно повысившие безопасность и эффективность ИКД-терапии. Многочисленные рандомизированные мультицентровые исследования доказали эффективность ИКД в первичной и вторичной профилактике внезапной сердечной смерти, а также снижении общей и сердечной смертности до 54 и 50–70% соответственно [3]. По данным на 2015 г., в мире имплантировано около 1 млн устройств, а в

последние годы ежегодное количество имплантаций только в США составляет 150 тыс. [4].

Техника имплантации подавляющего большинства современных ИКД предполагает эндокардиальный вариант операции, при котором в полость правых отделов сердца проводят один или два электрода. Традиционно именно наличие электродов в просвете сосудов и полостях сердца является недостатком системы эндокардиальной ИКД (Э-ИКД). Осложнения систем Э-ИКД можно условно разделить на периоперационные и поздние, связанные с длительным нахождением электродов в сердце. К первым относятся травмы сосудов и сердца с развитием гемоперикарда (0,16%) и тампонады сердца (0,12%), гемо- и пневмоторакса (1,1%) [5]. Более поздние осложнения представлены дислокацией (3,1%) и повреждением электродов, развитием электрод-связанной инфекции, окклюзии магистральных вен. Так, повреждения спирали и изоляции электродов диагностируют в 20–40%

случаев в течение 8–10 лет после имплантации [6], что приводит к увеличению вероятности нанесения немотивированных шоков, а также снижению качества детекции и лечения жизнеугрожающих аритмий.

Продemonстрировано, что вероятность повреждения электрода возрастает с количеством вмешательств, связанных с заменой ИКД, что прогнозируемо актуально среди молодых пациентов. Также необходимо учитывать, что нахождение электрода в правом желудочке сердца в той или иной степени компрометирует функцию трехстворчатого клапана. Наличие некоторых видов врожденных пороков сердца или сложностей сосудистого доступа может вызывать значительные технические трудности при имплантации устройства или невозможность установки. Развитие инфекционных осложнений может приводить к распространению процесса в системный кровоток, что несет риск сепсиса и эндокардита. В подобном случае требуется извлечение системы ИКД вместе с электродом, что, в свою очередь, представляет серьезную техническую проблему, сопряженную с высоким риском тяжелых осложнений [7].

Исторические аспекты

Следует вспомнить, что первые системы ИКД были без эндокардиальных электродов и предполагали подшивание пластин для кардиоверсии эпикардиально. Данные системы требуют торакотомии, сложны технически и сопряжены с высоким риском осложнений, поэтому в настоящий момент представляют собой только исторический интерес [8].

Другое направление связано с использованием систем ИКД с подкожным электродом (П-ИКД). В этом случае исключается необходимость нахождения электродов внутри грудной клетки, полости сердца и крупных сосудов, что автоматически позволяет избежать возникновения большинства осложнений, присущих традиционной эндокардиальной системе. Крупные исследования в этой области призваны доказать, что последние не уступают по эффективности и безопасности большинству применяемых современных Э-ИКД. П-ИКД представляют собой одноэлектродную систему в виде корпуса устройства и электрода, расположенных подкожно по переднебоковой поверхности грудной клетки слева. Основное функциональное отличие подкожной системы от трансвенозной в том, что П-ИКД могут купировать желудочковые нарушения ритма только посредством нанесения шока, т. е. невозможна антитахикардическая стимуляция, и не могут выступать в качестве электрокардиостимулятора при брадиаритмиях [9].

Данные исследований

Первые исследования в области применения подкожных систем начались еще в 2001–2005 гг.

на небольших группах пациентов. G.H. Bardy и соавт. опубликовали работу, посвященную проблеме выбора оптимального положения подкожного электрода и корпуса ИКД [10]. На основании имплантации у 78 пациентов из 4 возможных комбинаций был выбран вариант с парастеральным левосторонним расположением электрода и корпусом, находящимся на уровне V межреберья по среднеподмышечной линии. Далее функционирование ИКД в оптимальной конфигурации сравнено с Э-ИКД. У 49 пациентов П-ИКД эффективно купировал индуцированную фибрилляцию желудочков (ФЖ), хотя и при высоких тестовых значениях энергии, в сравнении с эндокардиальной системой: $36,6 \pm 19,8$ против $11,1 \pm 8,5$ Дж соответственно. Данные других исследователей на основании имплантаций у ограниченного количества пациентов (31 и 118) свидетельствуют о сопоставимых данных эффективности купирования индуцированной ФЖ, составляющих от 98 до 100%. Дальнейшее наблюдение документировало эффективное купирование и спонтанных эпизодов ФЖ / желудочковой тахикардии (ЖТ). Следует заметить, что предложенную авторами конфигурацию расположения электрода и корпуса ИКД используют и в настоящее время, хоть и с незначительными изменениями. В то же время авторы отметили ряд недостатков работы ИКД. Частота немотивированных шоков составила до 15%, что в основном было связано с гиперчувствительностью Т-волны. До 17% осложнений связано с инфицированием системы и дислокацией электрода, хотя последнее исследователи связывают с феноменом кривой обучения [11].

К недостаткам первых подкожных систем следует отнести более крупные размеры устройства, почти вдвое превышающие по массе и объему современные Э-ИКД. Последнее обстоятельство повышает риск дислокаций устройства, мацерации кожи и инфекции. Предполагается, что разряд, наносимый устройством, будет вызывать больший дискомфорт для пациента, т. к. превышает по мощности эндокардиальный (80 против ≤ 40 Дж). Однако на практике не отмечено убедительной корреляции между мощностью шока и болевыми ощущениями [12].

Вышеописанные данные о первых имплантациях опубликованы в 2010–2013 гг. и не были систематизированы [10, 13]. Тем не менее на основе предварительных результатов в 2009 г. в Европейском союзе одобрено использование подкожных ИКД, способствовавшее значительному росту числа имплантаций и началу крупных многоцентровых исследований.

В 2013 г. опубликованы данные исследования IDE (Investigational Device Exemption) [14], выполненного под контролем Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (US Food and Drug Administration, FDA).

Это первое крупное проспективное нерандомизированное мультицентровое исследование эффективности и безопасности имплантации подкожных систем, в которое вошли 330 пациентов из 33 клиник США, Новой Зеландии, Нидерландов и Великобритании. В качестве первичных конечных точек безопасности и эффективности выбрано отсутствие осложнений в первые 180 дней и, соответственно, успешность купирования двух интраоперационно индуцированных эпизодов ФЖ. По истечении указанного периода у 99% пациентов отсутствовали осложнения, связанные с устройством: не зафиксировано ни одного случая дислокации устройства и электрода, пневмо- и гемоторакса, перфорации сердца и тампонады, бактериемии и эндокардита, окклюзии вен. Эффективность составила 100% в тех случаях, когда проводили тестирование. Дальнейшее наблюдение показало эффективность в купировании спонтанных одиночных эпизодов ЖТ/ФЖ (в 92,1% случаев – первым разрядом). У двух пациентов отмечено 81 событие ЖТ/ФЖ в рамках четырех эпизодов аритмического шторма (три и более эпизода за сутки). Три из четырех были купированы устройством, в одном случае потребовалась наружная кардиоверсия при нормальной функции устройства. Инфекционные осложнения выявлены у 18 пациентов (5,6%). В четырех случаях потребовалась эксплантация устройства.

Выявлена значимая проблема П-ИКД – высокая частота немотивированных шоков (13,1%). При анализе 5,1% разрядов приходилось на наджелудочковые тахикардии и фибрилляцию предсердий, попадающие в зону детекции ЖТ, другие (8%) – гиперчувствительность Т-волны и более редкие случаи, связанные с наличием расширенного комплекса QRS и посторонними шумами. Большинство осложнений наблюдали в первой трети включения в исследование, что связали с кривой обучения. Последующая оптимизация программирования с включением двойной зоны диагностики, когда в зоне детекции тахикардии оценивается также морфология QRS, уменьшило количество немотивированных срабатываний.

Выводы исследования свидетельствуют о безопасности и эффективности применения подкожных систем, а полученные результаты способствовали тому, что в 2012 г. FDA одобрило использование П-ИКД. В целом на тот период времени подкожные системы широко не применяли и рассматривали как устройства для определенной категории больных: пациентов молодого возраста, с каналопатиями, врожденными пороками сердца, высоким риском инфекции и сложностями сосудистого доступа.

В 2009 г. анонсирована работа по созданию регистра EFFORTLESS (Evaluation of FACTORs Impacting CLinical Outcome and Cost Effectiveness of the S-ICD) с планируемым включением до 1 000

пациентов в 7 клиниках Европы [15]. Цель – на большой популяции пациентов обобщить отдаленные клинические и технические аспекты использования П-ИКД и сравнить результаты с накопленным опытом имплантации трансвенозных систем. Для имплантации применяли модель кардиовертера-дефибриллятора SQ-RX Pulse Generator 1010 (Cameron Health/Boston Scientific, США). На основании ранних (30, 360 дней наблюдения) и промежуточных (пациенты, достигшие 5-летнего периода наблюдения) данных сделаны выводы об адекватной работе подкожных систем, сопоставимой по клиническим данным с использованием эндокардиальных ИКД. Публикация заключительных данных регистра планируется в скором времени, а последний пациент включен в исследование в 2016 г.

Исследование PRETORIAN (Prospective, RAndomizEd comparison of subcuTaneOus and tRansvenous ImplANtable cardioverter-defibrillator therapy) запущено в Нидерландах в 2012 г. [16]. Изначально 700 пациентов рандомизированы в соотношении 1 : 1 для имплантации подкожного или эндокардиального дефибрилляторов для прямого сравнения систем. В качестве П-ИКД использовали модель 1010 (Cameron Health/Boston Scientific, США), в качестве Э-ИКД – только однокамерное устройство, максимально приближенное по функциональным особенностям к подкожному. Основная задача – доказать гипотезу, согласно которой подкожные системы демонстрируют схожее со стандартными эндокардиальными системами количество немотивированных шоков, устройств-связанных осложнений у пациентов с показаниями к ИКД, не нуждающихся в кардиостимуляции. Промежуточные результаты представлены в 2020 г. На данный момент включено уже 849 пациентов. Отмечена в четыре раза меньшая частота электродных осложнений при сопоставимых показателях осложнений и немотивированных разрядов. Исследование продолжается.

Современное состояние

Анализируя более чем десятилетнюю историю развития этого направления ИКД можно представить современное состояние проблемы применения подкожных систем. Количество имплантаций подкожных систем активно увеличивается и в последнее время составляет в США до 2% общего количества имплантируемых кардиовертеров [4].

Техника имплантации претерпела ряд незначительных модификаций: отказались от двух разрезов для проведения электрода и размещения корпуса ИКД в подкожной клетчатке [17]. То есть применяют технологию, предполагающую всего два разреза: один для формирования ложа ИКД и второй для туннелирования электрода. Операция возможна под местной анестезией. Разрез делают на уровне

У межреберья слева по среднеподмышечной линии, формируя ложе для корпуса ИКД под большой зубчатой мышцей или фасцией большой зубчатой мышцы. Далее выполняют отдельный небольшой второй разрез слева от мечевидного отростка, в который через систему разрывных интродьюсеров электрод туннелируется из ложа будущего ИКД и выводится на поверхность, затем из этого разреза доставочным устройством формируется слепой канал слева от грудины вверх до уровня грудно-ключичного соединения. Электрод вводится в канал и располагается таким образом, что дистальный полюс находится на уровне верхнего края тела грудины, проксимальный – на уровне мечевидного отростка, между ними находится шоковая спираль. Электрод фиксируется в разрезе, подсоединяется ИКД [18]. При этом не отмечено значимых различий при имплантации устройств у пациентов с различным значением индекса массы тела как по количеству ранних и поздних операционных осложнений, так и уровню дискомфорта с носимым устройством в дальнейшем [19].

Необходимость проведения тест-шока оспаривается рядом авторов ввиду высоких показателей эффективности (от 98 до 100%), что делает эту процедуру малоинформативной [4]. Используемый в настоящее время П-ИКД EMBLEM™ (Boston Scientific, США) пришел на смену модели 1010 в 2016 г. Как и у предшественника, детекция аритмий в диапазоне частоты сердечных сокращений 170–250 уд/мин, нанесение 5 шоков по 80 Дж, возможность кратковременной постшок-стимуляции сердца с частотой 50 уд/мин в течение 30 с, сохранение в памяти более 40 событий аритмии. Преимуществом новой модели являются уменьшенные на 20% размер и объем, увеличенный на 40% срок службы батареи. Кроме того, устройство оснащено высокочастотным фильтром, позволяющим избежать гиперчувствительности Т-волны, и системой удаленного мониторинга [20]. Для оценки электрической активности сердца и нарушений ритма система может использовать один из трех векторов детекции. Первичный – между проксимальным полюсом электрода и корпусом ИКД, вторичный – между дистальным полюсом и корпусом, альтернативный – между дистальным и проксимальным полюсами. Автоматически выбирается канал с наибольшим значением соотношения комплекса QRS/Т-волна. Шок наносится от спирали к корпусу или наоборот, и система запоминает более эффективное направление.

Продemonстрировано, что П-ИКД эффективно купируют спонтанные ЖТ/ФЖ. Так, в исследовании EFFORTLESS из 996 пациентов у 10,6% (3,4% эпизода в год) успешно купировано 278 эпизодов ЖТ/ФЖ, включая 86 эпизодов в рамках критерия шторма при пятилетней частоте мотивированных

разрядов до 13,5%. Эффективность шоков в течение года составила 97,4%. Достигнут определенный прогресс в решении проблемы нанесения немотивированных разрядов. В ранних сообщениях этот показатель достигал 15%, тогда как для эндокардиальных систем составляет менее 5% (данные исследования MADIT RIT) [21]. Оптимальное программирование с включением второй зоны детекции позволило значительно снизить срабатывание устройства на наджелудочковые тахикардии и фибрилляцию предсердий. Сейчас немотивированные шоки при наджелудочковых тахикардиях составляют 1,5%, что считается даже лучшим показателем, чем при Э-ИКД. Общее же количество немотивированных срабатываний остается повышенным (8,1%) в основном за счет двойного восприятия Т-волны. Работа высокочастотного фильтра в новых устройствах предполагает отсечение низкоамплитудной составляющей Т-волны, что может приводить к снижению риска до 3,8%, хотя вклад новых устройств в существующие регистры составляет менее 10% имплантаций и требует дальнейшей оценки [15]. Большинство авторов не отметили значимых различий в общей частоте осложнений при имплантации подкожных и эндокардиальных устройств [22].

На основании наблюдения 1 160 пациентов отмечено, что П-ИКД характеризуются большей частотой осложнений, связанных с корпусом устройства (9,9 и 2,2%), меньшей – связанной с электродом (0,8 и 11,5%); инфекционные осложнения отмечены в 4,1 и 3,5% соответственно [4]. Местные осложнения, по данным EFFORTLESS, составляют от 9,8 до 5,4% и представлены в основном поверхностными дефектами и гематомами, требующими консервативной терапии. Более серьезные осложнения, требовавшие удаления устройства, за период наблюдения 3,1 года отмечены у 24 пациентов (2,4%), но, как ранее указывалось, ни в одном случае не выявлено развития инфекционного эндокардита. Промежуточные данные EFFORTLESS за 2016 г. свидетельствуют, что в течение года отсутствие устройств-связанных осложнений составляет 98%, отсутствие немотивированных срабатываний на наджелудочковые тахикардии/фибрилляцию предсердий – 98,5%, эффективность шок-терапии – 97,4%, необходимость замены устройства на Э-ИКД – 98,9% [22, 23]. В течение 3,1 года наблюдения смертность составила 4,8% (48 пациентов) и в почти половине случаев трактовалась как сердечная (одна как аритмическая). Не отмечено смертей, связанных с дисфункцией устройства [15].

На сегодняшнее время накоплен материал, позволяющий сравнить два типа устройств: подкожные и традиционные трансвенозные. К основным преимуществам П-ИКД относятся: отсутствие необходимости центрального венозного доступа,

что может быть актуально для пациентов с почечной патологией, нуждающихся в диализе [24], и пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию; отсутствие осложнений доступа (пневмоторакс, тампонада и др.); меньшая вероятность повреждения электрода и более простая процедура его замены; более эффективная дискриминация предсердных аритмий; инфекционные осложнения без риска эндокардита. Недостатками являются: невозможность антитахикардической стимуляции при ЖТ и лечения ЖТ с частотой сердечных сокращений менее 170 уд/мин; невозможность кардиостимуляции и кардиоресинхронизирующей терапии; более крупные размеры и меньший срок работы; ограниченные возможности диагностики. Частично проблема невозможности антитахикардической стимуляции решается удлинением времени детекции, что позволяет часть аритмий купировать спонтанно без отрицательных последствий для пациента [25]; оправдано проведение радиочастотной абляции при мономорфной ЖТ [26]. Рассматривается возможность имплантации эндокардиального электрокардиостимулятора (но только в биполярном варианте) или применения безэлектродных систем электрокардиостимуляции [27]. Как уже указывалось выше, вероятность смены подкожного ИКД на трансвенозный возникает в менее 1,1% случаев в год.

Заключение

В завершение обзора можно сделать заключение, что показания к имплантации П-ИКД условно приравниваются к таковым при однокамерных

Э-ИКД. Необходим тщательный отбор пациентов для имплантации и понимание вероятности, хоть и низкой, смены устройства на эндокардиальное ввиду известных функциональных ограничений. Следует заметить, что в 2017 г. Американская ассоциация сердца определила показания класса I для этих устройств у пациентов со сложностями сосудистого доступа и высоким риском инфекции. В скором времени, после завершения крупных исследований и публикации результатов, будут представлены новые данные применения подкожных кардиовертеров-дефибрилляторов.

Конфликт интересов

Е.А. Хоменко заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Е. Мамчур входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Т.Ю. Чичкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.П. Романова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках поискового научного исследования «Научное обоснование комплексного подхода к разработке и внедрению современных методов диагностики, интервенционного лечения сложных нарушений ритма и проводимости сердца с целью улучшения качества и прогноза жизни пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы» (0419-2020-002).

Информация об авторах

Хоменко Егор Александрович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции отделения хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1933-7768

Мамчур Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции отделения хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8277-5584

Чичкова Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции отделения хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5011-0070

Романова Мария Петровна, младший научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции отделения хирургии сердца и сосудов

Author Information Form

Khomenko Egor A., M.D., Ph.D., a researcher at the Arrhythmology and Pacing Laboratory, Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1933-7768

Mamchur Sergey E., M.D., Ph.D., Head of the Arrhythmology and Pacing Laboratory, Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8277-5584

Chichkova Tatiana Yu., M.D., Ph.D., a researcher at the Arrhythmology and Pacing Laboratory, Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5011-0070

Romanova Mariya P., M.D. a research assistant at the Arrhythmology and Pacing Laboratory, Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0002- 0598-1675

“Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0002-0598-1675

Вклад авторов в статью

ХЕА – анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МСЕ – анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЧТЮ – анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РМП – анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KhEA – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

MSE – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ChTYu – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

RMP – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мамчур С.Е., Чичкова Т.Ю., Хоменко Е.А., Романова М.П. Место катетерной абляции в лечении «рубцовых» желудочковых тахикардий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(4):93-102. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-93-102>
2. Mirowski M., Reid P.R., Mower M.M., Watkins L., Gott V.L., Schauble J.F., Langer A., Heilman M.S., Kolenik S.A., Fischell R.E., Weisfeldt M.L. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med.* 1980;303:322–324.
3. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Klein H., Wilber D.J., Cannom D.S., Daubert J.P., Higgins S.L., Brown M.W., Andrews M.L.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877–883. doi: 10.1056/NEJMoa013474.
4. Friedman D.J., Parzynski C.S., Varosy P.D., Prutkin J.M., Patton K.K., Mithani A., A.M. Russo, Curtis J.P., Al-Khatib S.M. Trends and in-hospital outcomes associated with adoption of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in the United States. *JAMA Cardiol.* 2016; 1 (8): 900–911. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2782
5. van Rees J.B., de Bie M.K., Thijssen J., Borleffs C.J., Schalij M.J., van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:995–1000. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.007.
6. Kleemann T., Becker T., Doenges K., Vater M., Senges J., Schneider S., Saggau W., Weisse U., Seidl K. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation* 2007;115:2474–80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.663807.
7. Lewis G.F., Gold M.R. Safety and efficacy of the subcutaneous implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 445-454. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.026
8. Brady P.A., Friedman P.A., Trusty J.M., Grice S., Hammill S.C., Stanton M.S. High failure rate for an epicardial implantable cardioverter-defibrillator lead: implications for long-term follow-up of patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:616–22. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00529-9.
9. Gillespie S., Hellkamp A.S., Johnson G. et al. PO01-32: incidence of pacemaker implantation in SCD-HeFT: are single-chamber ICDs enough in heart failure (abstr)? *Heart Rhythm.* 2014;11:S110.
10. Bardy G.H., Smith W.M., Hood M.A., Crozier I.G., Melton I.C., Jordaens L. et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med.* 2010;363:36–44. doi: 10.1056/NEJMoa0909545
11. Knops R.E., Brouwer T.F., Barr C.S., Theuns D.A., Boersma L., Weiss R., Neuzil P. et al. The learning curve associated with the introduction of the subcutaneous implantable defibrillator. *Europace.* 2016;18:1010–5. doi: 10.1093/europace/euv299.
12. Schron E.B., Exner D.V., Yao Q., Jenkins L.S., Steinberg J.S., Cook J.R., Kutalek S.P., Friedman P.L., Buben R.S., Page R.L., Powell J. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation.* 2002;105:589-94. doi: 10.1161/hc0502.103330.
13. Olde Nordkamp L.R., Dabiri Abkenari L., Boersma L.V., Maass A.H., de Groot J.R., van Oostrom A.J., Theuns D.A., Jordaens L.J., Wilde A.A., Knops R.E. The entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: initial clinical experience in a large Dutch cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60: 1933–9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.053.
14. Weiss R., Knight B.P., Gold M.R., Leon A.R., Herre J.M., Hood M., Rashtian M., Kremers M., Crozier I., Lee K.L., Smith W., Burke M.C. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator. *Circulation.* 2013; 128 (9): 944–953. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003042.
15. Boersma L., Barr C., Knops R., Theuns D., Eckardt L., Neuzil P., Scholten M., Hood M., Kuschyk J., Jones P., Duffy E., Husby M., Stein K., Lambiase P.D.; EFFORTLESS Investigator Group. Implant and Midterm Outcomes of the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry: The EFFORTLESS Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 15;70(7):830-841. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.040.
16. Olde Nordkamp LR, Knops RE, Bardy GH, Blaauw Y, Boersma LV, Bos JS, Delnoy PP, van Dessel PF, Driessen AH, de Groot JR, Herrman JP, Jordaens LJ, Kooiman KM, Maass AH, Meine M, Mizusawa Y, Molhoek SG, van Opstal J, Tijssen JG, Wilde AA. Rationale and design of the PRAETORIAN trial: a Prospective, RANdomizEd comparison of subcuTaneOus and tRansvenous ImplANTable cardioverter-defibrillator therapy. *Am Heart J.* 2012;163(5):753-760.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2012.02.012.
17. Knops R.E., Olde Nordkamp L.R., de Groot J.R., Wilde A.A. Two-incision technique for implantation

of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2013;10(8):1240-3. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.016

18. Brouwer T.F., Miller M.A., Quast A.B., Palaniswamy C., Dukkkipati S.R., Reddy V., Wilde A.A., Willner J.M., Knops R.E. Implantation of the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator: An Evaluation of 4 Implantation Techniques. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(1):e004663. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004663.

19. Frankel D.S., Burke M.C., Callans D.J., Stivland T.M., Duffy E., Epstein A.E. Impact of Body Mass Index on Safety and Efficacy of the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator. *J Am Coll Cardiol Clin Electrophysiol*. 2018;4(5):652-9. doi: 10.1016/j.jacep.2017.11.019.

20. Theuns D.A.M.J., Brouwer T.F., Jones P.W., Allavattam V., Donnelley S., Auricchio A., Knops R.E., Burke M.C. Prospective blinded evaluation of a novel sensing methodology designed to reduce inappropriate shocks by the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):1515-1522. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.05.011.

21. Poole J.E., Prutkin J.M. Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator Finding a Place in Sudden Cardiac Death Prevention: Emerging or Emerged? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(7):842-844. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.055.2017: 842-4.

22. Brouwer T.F., Yilmaz D., Lindeboom R., Buiten M.S., Olde Nordkamp L.R., Schalij M.J., Wilde A.A., van Erven L., Knops R.E. Long-Term Clinical Outcomes of Subcutaneous Versus Transvenous Implantable Defibrillator Therapy. *J*

Am Coll Cardiol. 2016;68(19):2047-2055. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.044.;68:2047-55.

23. Kaya E., Rassaf T., Wakili R. Subcutaneous ICD: Current standards and future perspective. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;24:100409. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100409.

24. Dhamija R.K., Tan H., Philbin E., Mathew R.O., Sidhu M.S., Wang J., Saour B., Haqqie S.S., Beathard G., Yevzlin A.S., Salman L., Boden W.E., Siskin G., Asif A. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator for dialysis patients: a strategy to reduce central vein stenoses and infections. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66:154-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.028.

25. Clementy N., Pierre B., Lallemand B., Marie O., Lemoine E., Cosnay P., Fauchier L., Babuty D. Long-term follow-up on high-rate cut-off programming for implantable cardioverter defibrillators in primary prevention patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace*. 2012; 14:968-74. doi: 10.1093/europace/eus028.

26. Boersma L., Burke M.C., Neuzil P., Lambiase P., Friehling T., Theuns D.A., Garcia F., Carter N., Stivland T., Weiss R.; EFFORTLESS and IDE Study Investigators. Infection and mortality after implantation of a subcutaneous ICD after transvenous ICD extraction. *Heart Rhythm*. 2016; 13(1):157-164. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.039.

27. Huang J., Patton K.K., Prutkin J.M. Concomitant use of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator and a permanent pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:1240-1245. doi: 10.1111/pace.12955.

REFERENCES

1. Mamchur S.E., Chichkova T.Y., Khomenko E.A., Romanova M.P. Role of catheter ablation in the treatment of scar-related ventricular tachycardia. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):93-102. (In Russian) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-93-102>

2. Mirowski M., Reid P.R., Mower M.M., Watkins L., Gott V.L., Schauble J.F., Langer A., Heilman M.S., Kolenik S.A., Fischell R.E., Weisfeldt M.L. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med*. 1980;303:322-324.

3. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Klein H., Wilber D.J., Cannom D.S., Daubert J.P., Higgins S.L., Brown M.W., Andrews M.L.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-883. doi: 10.1056/NEJMoa013474.

4. Friedman D.J., Parzynski C.S., Varosy P.D., Prutkin J.M., Patton K.K., Mithani A., A.M. Russo, Curtis J.P., Al-Khatib S.M. Trends and in-hospital outcomes associated with adoption of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in the United States. *JAMA Cardiol*. 2016; 1 (8): 900-911. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2782

5. van Rees J.B., de Bie M.K., Thijssen J., Borleffs C.J., Schalij M.J., van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:995-1000. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.007.

6. Kleemann T., Becker T., Doenges K., Vater M., Senges J., Schneider S., Saggau W., Weisse U., Seidl K. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation* 2007;115:2474-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.663807.

7. Lewis G.F., Gold M.R. Safety and efficacy of the subcutaneous implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 445-454. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.026

8. Brady P.A., Friedman P.A., Trusty J.M., Grice S.,

Hammill S.C., Stanton M.S. High failure rate for an epicardial implantable cardioverter-defibrillator lead: implications for long-term follow-up of patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:616-22. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00529-9.

9. Gillespie S., Hellkamp A.S., Johnson G. et al. PO01-32: incidence of pacemaker implantation in SCD-HeFT: are single-chamber ICDs enough in heart failure (abstr)? *Heart Rhythm*. 2014;11:S110.

10. Bardy G.H., Smith W.M., Hood M.A., Crozier I.G., Melton I.C., Jordaens L. et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med*. 2010;363:36-44. doi: 10.1056/NEJMoa0909545

11. Knops R.E., Brouwer T.F., Barr C.S., Theuns D.A., Boersma L., Weiss R., Neuzil P. et al. The learning curve associated with the introduction of the subcutaneous implantable defibrillator. *Europace*. 2016;18:1010-5. doi: 10.1093/europace/euv299.

12. Schron E.B., Exner D.V., Yao Q., Jenkins L.S., Steinberg J.S., Cook J.R., Kutalek S.P., Friedman P.L., Bubien R.S., Page R.L., Powell J. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation*. 2002;105:589-94. doi: 10.1161/hc0502.103330.

13. Olde Nordkamp L.R., Dabiri Abkenari L., Boersma L.V., Maass A.H., de Groot J.R., van Oostrom A.J., Theuns D.A., Jordaens L.J., Wilde A.A., Knops R.E. The entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: initial clinical experience in a large Dutch cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60: 1933-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.053.

14. Weiss R., Knight B.P., Gold M.R., Leon A.R., Herre J.M., Hood M., Rashtian M., Kremers M., Crozier I., Lee K.L., Smith W., Burke M.C. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator. *Circulation*. 2013; 128(9): 944-953. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003042.

15. Boersma L., Barr C., Knops R., Theuns D., Eckardt L., Neuzil P., Scholten M., Hood M., Kuschyk J., Jones P., Duffy E., Husby M., Stein K., Lambiase P.D.; EFFORTLESS Investigator Group. Implant and Midterm Outcomes

of the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry: The EFFORTLESS Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 15;70(7):830-841. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.040.

16. Olde Nordkamp LR, Knops RE, Bardy GH, Blaauw Y, Boersma LV, Bos JS, Delnoy PP, van Dessel PF, Driessen AH, de Groot JR, Herrman JP, Jordaens LJ, Kooiman KM, Maass AH, Meine M, Mizusawa Y, Molhoek SG, van Opstal J, Tijssen JG, Wilde AA. Rationale and design of the PRAETORIAN trial: a Prospective, RANdomizEd comparison of subcuTaneOus and tRansvenous ImPLAntable cardioverter-defibrillator therapy. *Am Heart J*. 2012;163(5):753-760.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2012.02.012.

17. Knops R.E., Olde Nordkamp L.R., de Groot J.R., Wilde A.A. Two-incision technique for implantation of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2013;10(8):1240-3. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.016

18. Brouwer T.F., Miller M.A., Quast A.B., Palaniswamy C., Dukkupati S.R., Reddy V., Wilde A.A., Willner J.M., Knops R.E. Implantation of the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator: An Evaluation of 4 Implantation Techniques. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(1):e004663. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004663.

19. Frankel D.S., Burke M.C., Callans D.J., Stivland T.M., Duffy E., Epstein A.E. Impact of Body Mass Index on Safety and Efficacy of the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator. *J Am Coll Cardiol Clin Electrophysiol*. 2018;4(5):652-9. doi: 10.1016/j.jacep.2017.11.019.

20. Theuns D.A.M.J., Brouwer T.F., Jones P.W., Allavatam V., Donnelley S., Auricchio A., Knops R.E., Burke M.C. Prospective blinded evaluation of a novel sensing methodology designed to reduce inappropriate shocks by the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):1515-1522. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.05.011.

21. Poole J.E., Prutkin J.M. Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator Finding a Place in Sudden Cardiac

Death Prevention: Emerging or Emerged? *J Am Coll Cardiol*. 2017 15;70(7):842-844. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.055.2017:842-4.

22. Brouwer T.F., Yilmaz D., Lindeboom R., Buiten M.S., Olde Nordkamp L.R., Schalij M.J., Wilde A.A., van Erven L., Knops R.E. Long-Term Clinical Outcomes of Subcutaneous Versus Transvenous Implantable Defibrillator Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(19):2047-2055. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.044.;68:2047-55.

23. Kaya E., Rassaf T., Wakili R. Subcutaneous ICD: Current standards and future perspective. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;24:100409. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100409.

24. Dhamija R.K., Tan H., Philbin E., Mathew R.O., Sidhu M.S., Wang J., Saour B., Haqqie S.S., Beathard G., Yevzlin A.S., Salman L., Boden W.E., Siskin G., Asif A. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator for dialysis patients: a strategy to reduce central vein stenoses and infections. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66:154-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.028.

25. Clementy N., Pierre B., Lallemand B., Marie O., Lemoine E., Cosnay P., Fauchier L., Babuty D. Long-term follow-up on high-rate cut-off programming for implantable cardioverter defibrillators in primary prevention patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace*. 2012; 14:968-74. doi: 10.1093/europace/eus028.

26. Boersma L., Burke M.C., Neuzil P., Lambiase P., Friehling T., Theuns D.A., Garcia F., Carter N., Stivland T., Weiss R.; EFFORTLESS and IDE Study Investigators. Infection and mortality after implantation of a subcutaneous ICD after transvenous ICD extraction. *Heart Rhythm*. 2016; 13(1):157-164. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.039.

27. Huang J., Patton K.K., Prutkin J.M. Concomitant use of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator and a permanent pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39:1240-1245. doi: 10.1111/pace.12955.

Для цитирования: Хоменко Е.А., Мамчур С.Е., Чичкова Т.Ю., Романова М.П. Исторические аспекты и современное состояние проблемы применения подкожных кардиовертеров-дефибрилляторов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(4): 105-113. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-105-113

To cite: Khomenko E.A., Mamchur S.E., Chichkova T.Yu., Romanova M.P. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators: history and current state. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4): 105-113. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-105-113



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-114-123

ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ – МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

О.В. Цыганкова^{1,2}, Н.В. Ожиганова¹, В.В. Кашталап^{3,4}, С.С. Байрамова¹, Л.Д. Латынцева¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; ³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650029

Основные положения

- Статья актуализирует возможность причинно-следственной связи гипертриглицеридемии и острого панкреатита на примере современных научных данных и собственного клинического наблюдения.

Резюме

Острый панкреатит (ОП) – одна из основных причин госпитализаций по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта, уступающая лишь острому аппендициту. Несмотря на совершенствование методов лечения, летальность от ОП и связанных с ним осложнений до сих пор остается на высоком уровне. Гипертриглицеридемия (гиперТГ) является недооцененной причиной ОП и составляет около 10% среди других этиологических факторов. Своевременная диагностика гиперТГ, индивидуальный подход и подбор адекватной липидснижающей терапии позволяют снизить риски развития ОП и/или предотвратить рецидивы. В статье приводится клиническое наблюдение за пациентом с рецидивирующим течением панкреатита на фоне гиперТГ. Несмотря на высокие уровни триглицеридов и ежегодные госпитализации по поводу повторных эпизодов панкреатита, длительное время должного внимания основному этиологическому фактору не уделялось. Следовательно, не назначалась липидмодифицирующая терапия и не соблюдались диетические рекомендации, в том числе исключение употребления алкогольных напитков, что привело к структурным изменениям в поджелудочной железе (псевдокисте) и прогрессированию сахарного диабета за счет панкреатогенного компонента.

Ключевые слова Гипертриглицеридемия • Панкреатит • Сахарный диабет

Поступила в редакцию: 08.06.2020; поступила после доработки: 16.07.2020; принята к печати: 19.08.2020

HYPERTRIGLYCERIDEMIA AS A MULTIDISCIPLINARY PROBLEM OF MODERN MEDICINE

O.V. Tsygankova^{1,2}, N.V. Ozhiganova¹, V.V. Kastalap^{3,4}, S.S. Bayramova¹, L.D. Latyntseva¹

¹ The Institute of Internal and Preventive Medicine – a Branch of a Federal Publicly Funded Scientific Institution, the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics”, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 175/1, Borisa Bogatkova, Novosibirsk, Russian Federation, 630089; ² Novosibirsk State Medical University, Krasny Prospekt 52, Novosibirsk, Russian Federation, 630091; ³ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650029

Для корреспонденции: Оксана Васильевна Цыганкова, oksana_c.nsk@mail.ru; адрес: ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Россия, 630089

Corresponding author: Oksana V. Tsygankova, oksana_c.nsk@mail.ru, 175/1, Borisa Bogatkova, Novosibirsk, Russian Federation, 630089

Highlights

- The article summarizes the evidence on the causal relationship of hypertriglyceridemia with acute pancreatitis and presents a clinical case of managing a patient with recurrent pancreatitis and hypertriglyceridemia

Abstract

Acute pancreatitis is one of the most common gastrointestinal causes for hospitalization after acute appendicitis. Despite recent advances in the treatment methods, mortality from acute pancreatitis and its complications remains high. Hypertriglyceridemia is an underestimated cause of acute pancreatitis, accounting for 10% among other etiological factors. Timely diagnosis of hypertriglyceridemia, a personalized approach, and the selection of adequate lipid-lowering therapy allow reducing the risk of developing and/or preventing recurrent acute pancreatitis. The article presents the clinical case of a patient with recurrent pancreatitis and hypertriglyceridemia. Despite high levels of triglycerides and annual hospitalizations for recurrent pancreatitis, the patient has not received optimal treatment for a long time. Therefore, lipid-modifying therapy has not been prescribed and none dietary recommendations have been suggested, including the exclusion of alcoholic beverages. Structural changes in the pancreas (the formation of pseudocysts) and the progression of pancreatogenic diabetes have developed.

Keywords

Hypertriglyceridemia • Pancreatitis • Diabetes

Received: 08.06.2020; received in revised form: 16.07.2020; accepted: 19.08.2020

Список сокращений

гиперТГ	– гипертриглицеридемия	ОП	– острый панкреатит
ЛПЛ	– липопротеинлипаза	СД	– сахарный диабет
ЛВП	– липопротеины высокой плотности	ТГ	– триглицериды
ЛНП	– липопротеины низкой плотности	ХМ	– хиломикрон
ЛОНП	– липопротеины очень низкой плотности		

Актуальность

Острый панкреатит (ОП) представляет собой асептическое воспаление или некроз поджелудочной железы, является острой хирургической патологией и требует незамедлительных лечебных мероприятий. Тяжелые формы ОП связаны с местными и системными осложнениями, такими как сепсис и полиорганная недостаточность [1]. Также исходом данного заболевания могут стать некроз, инфекции, абсцессы и псевдокисты. Этиология ОП зачастую мультифакторна, однако желчекаменная болезнь и чрезмерное употребление алкоголя – наиболее частые причины его развития и составляют 40–70 и 25–35% случаев соответственно [2]. На долю гипертриглицеридассоциированных ОП приходится, по разным данным, около 10% случаев [3]. В российских клинических рекомендациях по ОП указан ряд этиологических причин, среди которых аллергические, аутоиммунные и другие заболевания, однако о высоком уровне триглицеридов (ТГ), несмотря на достаточную распространенность и высокую клиническую значимость этого состояния, не сообщается [4].

Согласно руководству Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атероскле-

роза (EAS) по лечению дислипидемий 2019 г., риск возникновения панкреатита повышается при концентрации ТГ >5 ммоль/л (440 мг/дл) и коррелирует с их дальнейшим повышением в плазме. Примечательно, что не только частота возникновения рецидивов ОП, но и степень их тяжести напрямую зависят от уровня ТГ [3, 5]. Таким образом, особого внимания требуют пациенты со значительным повышением уровня ТГ, которое может быть обусловлено генетическим дефектом их обмена. В ретроспективном исследовании пациентов с выраженной гипертриглицеридемией (гиперТГ) (ТГ >1 000 мг/дл, или >11 ммоль/л) частота развития ОП составила 20% [6].

По данным российского исследования PROMETHEUS 2015 г. (Prevalence Of Mixed dyslipidemia and severe hyperTriglyceridemia in the RUSSian population, «Распространенность смешанной дислипидемии и тяжелой формы триглицеридемии в российской популяции»), гиперТГ (ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л) встречается практически у трети российского населения (29,2%). Смешанная дислипидемия с уровнями ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, общего холестерина $\geq 5,2$ ммоль/л и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $\geq 3,4$ ммоль/л выявлена в 19% случаев [7].

Триглицериды представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. Они поступают в организм с пищей в виде хиломикрон (ХМ) и синтезируются в печени в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). При поступлении липопротеинов и ХМ из капилляров в жировую или мышечную ткань под воздействием липопротеинлипазы (ЛПЛ) происходит их гидролиз в свободные жирные кислоты [8]. Общепринятой классификации гиперТГ не существует. В руководстве АСС/АНА 2018 г. повышение уровня ТГ классифицируют как умеренное при значениях 1,7–5,6 ммоль/л (150–499 мг/дл) и выраженное – при $>5,6$ ммоль/л (>500 мг/дл) [9]. Эксперты NCEP АТР III (2002 г.) выделяют легкую гиперТГ – 1,7–2,3 ммоль/л (150–199 мг/дл), умеренную – 2,3–5,6 ммоль/л (200–499 мг/дл) и выраженную – $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 500 мг/дл) [10]. Интересно, что Европейское общество эндокринологов, а не кардиологов дополнительно выделяет очень выраженную гиперТГ, при которой уровень ТГ составляет ≥ 2000 мг/дл ($\geq 22,4$ ммоль/л) [11].

Этиология гиперТГ может быть первичной и вторичной. Причины вторичной гиперТГ включают ожирение; чрезмерное употребление алкоголя, рафинированных углеводов, жиров; беременность (особенно последний триместр); гипотиреоз; нефротический синдром; сахарный диабет 2-го типа (СД); парапротеинемию; системную красную волчанку; холестаз и прием некоторых лекарственных средств (кортикостероидов, пероральных эстрогенов, тамоксифена, тиазидных диуретиков, неселективных бета-блокаторов, ионообменных смол, аспарагиназы, ингибиторов протеиназ, антипсихотических препаратов второй генерации – кло- и оланзапина) [5]. Выраженная гиперТГ (ТГ $>5,6$ ммоль/л) обычно носит первичный/семейный характер и связана с мутацией генов ЛПЛ, аполипопротеинов С2 и А5, *LMF1*, *GPIHBP1* и *GPD1* [3]. К основным нарушениям относят синдром семейной хиломикронемии, семейную комбинированную гиперлипидемию, дисбеталипопротеинемию, наследственную гипертриглицеридемию и семейную гиперТГ. Согласно классификации Фредриксона, это типы I, II b, III, IV и V.

В основе синдрома семейной хиломикронемии (I тип) лежит нарушение метаболизма ХМ, что приводит к накоплению ТГ в плазме. Этот тип дислипидемии является редким аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным мутациями в гене ЛПЛ на хромосоме 8. Фермент ЛПЛ и его кофактор – аполипопротеин С2 – действуют на просветную поверхность капиллярного эндотелия и ответственны за высвобождение свободных жирных кислот из ТГ в ХМ, полученных из пищи, и ЛОНП в печени [8, 12]. Пациенты с этой патологией имеют выраженную гиперТГ, более высокий риск панкреатита, но относительно небольшой риск развития атеросклероза. Однако ремнанты, образующиеся в про-

цессе гидролиза ХМ, могут быть атерогенными. У детей раннего возраста с очень высоким уровнем ТГ (<15 – 200 ммоль/л) и панкреатитами в анамнезе следует подозревать именно этот тип гиперТГ.

Семейная комбинированная гиперлипидемия (может проявиться в виде IIb или IV типов) является одной из наиболее распространенных причин генетической гиперлипидемии и встречается в 0,5–2% случаев. По данным литературы, не менее 35 генов вовлечены в развитие этой патологии, однако основные механизмы заключаются в избыточном производстве ЛОНП и аполипопротеина В-100 в печени, снижении поглощения жирных кислот жировой тканью и уменьшении клиренса остатков ХМ [12, 13]. Фенотипически может проявляться наличием эруптивных ксантом (рис. 1).

Дисбеталипопротеинемия (остаточная болезнь) – тип III по классификации Фредриксона – является редким аутосомным заболеванием с переменной пенетрантностью. Большинство случаев гомозиготны по изоформе аполипопротеин Е2. Развитие гиперТГ связано с нарушением захвата липопротеинов промежуточной плотности гепатоцитами, что ведет к выраженным гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. Данный тип липидных нарушений является высокоатерогенным. К патогномичному признаку заболевания относят наличие пальмарных ксантом (отложение липидов в складках кожи) (рис. 2).

Семейная (эндогенная) гиперТГ (IV тип) имеет полигенную природу. В основе данной патологии лежит дефект генов, кодирующих ЛПЛ или ее кофактор – аполипопротеин С2. Характеризуется исключительно повышением уровня ЛОНП, которые содержат намного меньше ТГ, чем ХМ. Уровень ТГ находится в пределах 200–500 мг/дл (2,3–5,6 ммоль/л), липопротеины высокой плотности (ЛВП) снижены [12, 13].



Рисунок 1. Эруптивные ксантомы кожи

Примечание: рис. 1 и 2 опубликованы с разрешения издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» [Н.Н. Потеев, В.Г. Акимов. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2016. 456 с.]

Figure 1. Eruptive xanthomas on the skin

Note: fig. 1 and 2 are published with the permission of the publishing group "GEOTAR-Media" [N.N. Potekaev, V.G. Akimov. Differential diagnosis and treatment of skin diseases. M.: "GEOTAR-Media", 2016. 456 p.]

Наследственная гиперТГ (тип V) является аутосомно-доминантным заболеванием и составляет около 5% всех случаев дислипидемии. В основе этого типа нарушения лежит дефект гена аполипопротеина С2. Патогенетически проявляется чрезмерным производством печенью ЛОНП и нарушением катаболизма липопротеинов, богатых ТГ. Данный тип липидных нарушений характеризуется выраженной гиперТГ, представляет наибольшую опасность в отношении развития панкреатита и относительно мало атерогенен [12, 13].

Дифференциальный диагноз первичных и вторичных гиперТГ – достаточно сложная задача в повседневной клинической практике, особенно при отсутствии возможности ДНК-диагностики. Для фенотипирования гиперТГ можно использовать электрофорез липидов. Вторичные гиперТГ чаще всего бывают у больных с некомпенсированным СД 2-го типа, мужчин, злоупотребляющих алкоголем, и женщин с гипотиреозом, избыточным весом тела. Острый панкреатит наиболее часто встречается у пациентов с дислипидемией IV и V фенотипов. Как правило, это мужчины 40–50 лет с уровнем ТГ 5–11 ммоль/л, СД 2-го типа, абдоминальным ожирением, злоупотребляющие алкоголем [14].

Патогенез острого панкреатита при гиперТГ до конца не ясен. Возможны несколько механизмов развития. Богатые ТГ хиломикроны ухудшают кровообращение в капиллярах поджелудочной железы, вызывая ишемию и локальный ацидоз. С другой стороны, высвобождение большого количества свободных жирных кислот, образующихся при гидролизе ТГ панкреатической липазой, приводит к повреждению ацинарных клеток и капиллярного эпителия поджелудочной железы. Другим предполагаемым сценарием ОП при гиперТГ является высвобождение большого количества вазоконстриктора, тромбосана, и уменьшение секреции вазодилатора, простагландина, что способствует чрезмерному сокращению капиллярного русла и ухудшает микроциркуляцию поджелудочной железы [15]. Недостаточное внимание к гиперТГ как самостоятельному этиологическому фактору рецидивирующего панкреатита и, следовательно, терапевтическую инертность как хирургов, так и врачей-интернистов демонстрирует наше клиническое наблюдение.

Клинический случай

Пациент П., 44 лет, в январе 2020 г. обратился в липидный центр Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (Новосибирск), куда направлен эндокринологом для подбора адекватной липидснижающей терапии. На момент приема предъявлял жалобы на дискомфорт в эпигастральной области, преимущественно после еды, боли в икроножных мышцах без четкой связи с физической нагрузкой и временем суток.

Из анамнеза известно, что в течение 15 лет беспокоят опоясывающие абдоминальные боли после приема алкоголя, жирной пищи. Впервые обратился к гастроэнтерологу в 2005 г. в связи с появлением желтушности кожных покровов; госпитализирован в инфекционное отделение, где были исключены вирусные гепатиты, желчекаменная болезнь и установлен диагноз «острый гепатит алиментарно-токсического генеза». В последующем периодически возобновлялся абдоминальный болевой синдром. Несмотря на неоднократный хилез при заборе крови и наличие гиперТГ, обследован не был. Спустя несколько месяцев после очередного употребления крепкого алкоголя поступил в хирургическое отделение с клиникой «острого живота», где диагностирован острый панкреатит тяжелой степени и, учитывая стойкую гипергликемию после купирования явлений ОП, и впервые выявлен СД 2-го типа. По данным биохимического анализа крови, гиперТГ – 45 ммоль/л, гиперхолестеринемия – 12 ммоль/л, гипергликемия до 15 ммоль/л, амилаза – 283 Ед/л (27–100). После стандартной консервативной терапии ОП и двух курсов плазмафереза, выполненных в связи с тяжестью основного заболевания, состояние пациента нормализовалось. В выписной справке из хирургического отделения нарушения липидного обмена в диагноз не вынесены. В связи с СД 2-го типа рекомендован прием гликлазида МВ в дозе 60 мг/сут.

В последующем при появлении абдоминальных болей ситуационно принимал ферментные препараты и гепатопротекторы с некоторым положительным клиническим эффектом. Несмотря на наличие гипергликемии, гиперТГ, гиперхолестеринемии, липид- и сахароснижающую терапию не получал. О наличии нарушений липидного обмена пациент не знал, не соблюдал диету и не ограничивал употребление крепких алкогольных напитков (до 700 мл водки одномоментно), в связи с чем 1–2 раза в год госпитализировался в хирургическое отделение с обострением панкреатита. Во время очередной госпитализации в 2015 г. по данным ультразвукового исследования (УЗИ) верифицирована псевдокиста головки поджелудочной железы (2,7 × 4,1 × 3,0 см), которая была дренирована лапароскопическим доступом.



Рисунок 2. Плоские ксантомы ладоней
Figure 2. Flat xanthomas in the palms

В 2017 г. стал отмечать повышенную потребность в жидкости, сухость во рту; прошел курс стационарного лечения в эндокринологическом отделении, где было назначено лечение: прием 22 Ед инсулина гларгина в 21:00, дополнительно ситуационно при гликемии более 10–12 ммоль/л – 2–4 Ед инсулина аспарта, 40 мг розувастатина, 10 мг эзетимиба и 200 мг фенофибрата. Также настоятельно рекомендованы отказ от алкоголя и строгие диетические ограничения в потреблении жиров, рафинированных углеводов. Несмотря на это, пациент диету не соблюдал, продолжал употреблять алкоголь, медикаментозную терапию принимал нерегулярно, что привело к очередной госпитализации с обострением панкреатита в декабре 2019 г.

Из анамнеза жизни известно, что курение отрицает. Алкоголь употребляет 3–5 раз в неделю, в основном крепкие алкогольные напитки, в количестве 15–16 дринок (700 мл водки). Аллергологический анамнез не отягощен. Пациент отрицает наследственную отягощенность по сердечно-сосудистой патологии и эпизоды внезапной смерти у кровных родственников; лабораторных данных по семейной гиперхолестеринемии у родственников первой степени родства нет. Наследственность отягощена по раку предстательной железы и СД 2-го типа (первая степень родства).

При объективном осмотре состояние пациента удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела 29 кг/м². Окружность талии – 100 см. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности, без патологических высыпаний. Липоидная дуга роговицы, ксантомы сухожилий, эруптивный ксантоматоз отсутствуют. Отмечено некоторое увеличение ахиллова сухожилия, требующее УЗ-подтверждения.

В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 15 уд/мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Артериальное давление 125/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 74 уд/мин. Живот увеличен, подвздут, при пальпации мягкий, чувствительный в эпигастрии и левом подреберье. Печень по краю реберной дуги. Пульсация артерий в подколенных ямках определяется с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

По данным УЗИ, ахилловы сухожилия не утолщены. По результатам магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости в декабря 2019 г. – гепатоспленомегалия, минимальное увеличение размеров поджелудочной железы на уровне головки и тела с признаками изменения ячеистой структуры, неорганного кистозного включения на границе большой кривизны и хвоста поджелудочной железы размерами 2,9 × 3,8 × 4,5 см. Умеренные фиброзные изменения парапанкреатической клетчатки, минимальные диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза. По данным электрокардиографии: ритм синусовый,

частота сердечных сокращений 70 уд/мин. По данным эхокардиографии: добавочная хорда левого желудочка, фракция выброса по Симпсону 64%. Локальных зон нарушения сократимости миокарда не выявлено.

Январь 2020 г.: тиреотропный гормон – 1,56 мМЕ/л (0,40–4,0), тироксин свободный – 13,6 пмоль/л (9,0–20,6), аланинаминотрансфераза – 35 Ед/л (6–41), аспаратаминотрансфераза – 29 Ед/л (9–34), общий белок – 72 г/л (60–80), общий билирубин – 7,2 мкмоль/л (1,7–18,8), мочевиная кислота – 256 мкмоль/л (238–506), креатинин – 112 мкмоль/л (55–127), скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) – 68 мл/мин/1,73 м², щелочная фосфатаза – 65 Ед/л (37–116), гамма-глутамилтранспептидаза – 44 Ед/л (11–52), креатинкиназа – 58 Ед/л (25–210), лактатдегидрогеназа – 167 Ед/л (113–226), общий холестерин – 10,39 ммоль/л, ТГ – 50,34 ммоль/л, ЛВП – 0,31 ммоль/л, ЛНП – 7,03 ммоль/л, холестерин, не связанный с ЛВП, – 10,08 ммоль/л, глюкоза – 8,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 9,2 % (4,0–6,0). Общий анализ крови и мочи без патологии.

Согласно модифицированным голландским и британским диагностическим критериям, данных о семейной гиперхолестеринемии нет, также против данного диагноза свидетельствуют высокие значения ТГ. Для уточнения характера липидных нарушений необходимы электрофорез липидов плазмы и генетические анализы, а также оценка липидного профиля у родственников первой степени родства (братья, сестры, дети). Кроме того, учитывая комплекс липидных нарушений, пациенту рекомендовано обследование для исключения атеросклерозассоциированных заболеваний: нагрузочный тредмил-тест, дуплексное УЗИ брахиоцефальных, почечных артерий, артерий нижних конечностей.

Диагноз: выраженная гиперхолестеринемия, выраженная гипертриглицеридемия. Сахарный диабет, гибридная форма (панкреатогенный, 2-го типа). Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0%, фактический – 9,2%. Хроническая алкогольная интоксикация. Сенсомоторная полинейропатия нижних конечностей сочетанного генеза (токсическая, диабетическая, дисметаболическая), болевая форма. Стеатогепатоз сложного генеза. Начальные признаки портальной гипертензии. Хронический дисметаболический, токсический панкреатит, непрерывно рецидивирующее течение, недостаточность экзо- и эндокринной функций поджелудочной железы, рецидивирующее кистообразование.

При выраженной гиперТГ и высоком риске панкреатита рекомендуют голод, цитируя известное английское выражение *nil by mouth* («ничего через рот»), затем постепенное расширение рациона, дробные приемы пищи небольшими порциями с низким процентным содержанием жиров (<20%), сокращение общего потребления углеводов с акцентом на продукты с низким гликемическим индексом, замена транс- и насыщенных жиров на моновенасыщенные,

увеличение продуктов, богатых омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, клетчаткой, что также актуально при наличии стеатогепатоза [16, 17]. Возможный вариант диетического питания представлен ниже.

Очень важным для данного пациента является полный отказ от употребления алкоголя, а также компенсация сопутствующего СД 2-го типа [18]. В случае когда необходимо быстрое снижение ТГ в плазме, целесообразно применение терапевтического плазмафереза. При гипертриглицеридассоциированном ОП проведение плазмафереза в первые 48 ч улучшает прогноз заболевания, быстро снижая уровни ТГ на 65–70% [19]. Также во время процедуры удаляются провоспалительные цитокины и молекулы адгезии, которые играют активную роль в патогенезе панкреатита.

Медикаментозные рекомендации пациенту П., 44 лет:

- 1. инсулин гларгин 22 Ед в 21:00 п/к, длительно;
- 2. вилдаглиптин / метформин 50/1 000 мг по 1 таб. 2 раза в день, длительно;
- 3. эмпаглитфлозин 25 мг по 1 таб. 1 раз в день в обед, длительно;
- 4. дополнительно при гликемии более 10–12 ммоль/л ситуационно новорапид (инсулин) 2–4 Ед п/к;
- 5. розувастатин 40 мг по 1 таб. на ночь, длительно;
- 6. эзетимиб 10 мг по 1 таб. 1 раз в день, вечером,

длительно (высокий уровень сердечно-сосудистого риска, целевые значения холестерина ЛНП <1,8 ммоль/л (коррекция целевых уровней после дообследования) и ТГ <1,7 ммоль/л);

7. фенофибрат 145 мг по 1 таб. 1 раз в день, утром, длительно;

8. учитывая смешанный характер дислипидемии, пациент является кандидатом на терапию алиро- или эвалокумабом в комбинации со статином; соответствующий пакет документов направлен в министерство здравоохранения Новосибирской области для оформления адресной помощи. При инициации терапии ингибитором PCSK9 пересмотреть необходимость приема эзетимиба;

9. панкреатин 25 000 Ед по 1 кап. 3 раза в день во время еды, 4–6 нед., затем при основном приеме пищи;

10. пантопразол 20 мг по 1 таб. за 30 мин до еды, 1 мес.

Обсуждение

В рекомендациях ESC/EAS 2019 г. сообщается о положительном влиянии берберина (алкалоид, содержится в барбарисе и некоторых сортах мака) на снижение уровня ТГ [3]. Метаанализ, проведенный J. Lan, Y. Zhao, продемонстрировал, что добавление берберина к пероральной терапии снижет уровни ТГ

и повышает уровень ЛВП. Сравнительная оценка воздействия берберина против плацебо показала, что в группе берберина уровни ЛНП и ТГ снижались более эффективно, чем в контрольной [20]. Фармакологические дозы длительно-цепочечных омега-3 жирных кислот (2–4 г/день) уменьшают уровни ТГ примерно на 30%, а также липемический ответ после приема пищи [3, 21].

PCSK9-ингибиторы, наряду с мощной депрессией ЛНП, обладают ТГ-снижающим эффектом, который достигает 26% [3]. Однако необходимо отметить, что пациенты с мутациями, ассоциированными со сниженным количеством рецепторов ЛНП, могут явиться неответчиками на терапию кумабами [22]. В настоящее время разрабатываются новые подходы к лечению больных с гиперТГ. В опорном исследовании DiscovEHR участники с гетерозиготными вариантами потери функции в ангиопоэтин-подобном белке 3 (ANGPTL3) имели значительно более низкие сывороточные уровни ТГ, ЛВП и ЛНП. ANGPTL3 является ингибитором ЛПЛ и эндотелиальной липазы, что обеспечивает ему центральную роль в метаболизме липопротеинов [23].

Пример дневного рациона для пациента с гипертриглицеридемией A sample meal of the patient with hypertriglyceridemia	
Продукт питания / Meal	Объем и содержание жиров / Volume and fat content
Завтрак / Breakfast	
Обезжиренный творог / Fat-free curd, г/g	80 (0,6)
Белый йогурт или кефир, мл (г) / Yogurt or kefir, mL (g)	125 (0,5–1)
Курага / Dried apricots, г/g	50 (0,3)
Обезжиренный мягкий сыр / Fat-free cheese, г/g	30 (0,9)
Хлебец цельнозерновой / Whole grain bread, г/g	15 (0,2)
Обед / Lunch	
Овощной суп, мл (г) / Vegetable soup, mL (g)	200 (1–1,5)
Гречневая каша (без масла) / Boiled buckwheat (without butter) , г/g	100 (3,3)
Отварная грудка (курица, индейка) / Boiled chicken or turkey, г/g	80 (16–20)
Кофе / Coffee, мл/mL	200
Перекус / Snack	
1 зеленое яблоко / Green apple, г/g	100 (0,4)
Овощи (морковь, капуста) / Vegetables (carrot, cabbage), г/g	50 (0,1)
Томатный сок, мл (г) / Tomato juice, mL (g)	125 (0,4)
Ужин / Dinner	
Салат (огурец, помидор, перец, лук) / Cucumber, tomato, pepper, onion, г/g	100 (0,5)
Чечевица отварная / Boiled lentils, г/g	100 (0,4)
Рыба, приготовленная на пару или запеченная в духовке (кета, лосось, сельдь, сардины, горбуша) / Fish steamed or baked (salmon, herring, sardines, pink salmon), г/g	60–80 (5)

Препарат «Эвинакумаб» – человеческое моноклональное антитело, специфически связывающее ANGPTL3. Таким образом, снижение ТГ при приеме эвинакумаба обусловлено как минимум растормаживанием ЛПЛ с последующим гидролизом насыщенных ТГ липопротеинов, а снижение ЛВП связано с увеличением активности эндотелиальной липазы, депрессия же ЛНП осуществляется за счет еще до конца не установленного механизма. Опыты на животных моделях свидетельствуют о модулировании уровня ЛНП путем, который не зависит от ЛНП-рецепторов и других известных механизмов, ответственных за его клиренс из плазмы [23]. Исследование на 9 пациентах с семейной гиперхолестеринемией показало снижение ТГ в среднем на 47% в течение четырех недель лечения. Все участники исследования уже получали агрессивную липидснижающую терапию (статины, эзетимиб, лomitапид, ингибиторы PCSK9). Основной конечной точкой работы являлась оценка снижения уровня ЛНП в течение четырех недель приема эвинакумаба [24].

Другим перспективным подходом является таргетирование продукции ANGPTL3 антисмысловыми олигонуклеотидами. Разработанный препарат нацелен на область кодирующей последовательности человеческой мРНК ANGPTL3. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование первой фазы, включавшее 44 здоровых взрослых в возрасте 18–65 лет, подтвердило его эффективность. Участникам первой группы однократно вводили подкожную инъекцию в дозе 20, 40 или 80 мг или плацебо (0,9% стерильный физиологический раствор). Второй группе – подкожно один раз в неделю в течение 6 нед. (10, 20, 40 или 60 мг) или плацебо (0,9% стерильный физиологический раствор). Основными критериями включения были уровни ЛНП натошак выше 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) для всех участников, уровень ТГ 90–150 мг/дл (1,0–1,7 ммоль/л) для участников группы с приемом 40 и 80 мг препарата и не менее 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) для всех остальных. Конечными точками исследования были безопасность, побочные эффекты, фармакокинетические, фармакодинамические показатели и динамика уровня липидов. После 6-недельного введения максимальное снижение уровня ТГ, на 63,1% от исходного, достигнуто в группе с многократным введением ($p = 0,01$), причем эффект был дозозависимым [25].

Благодаря разработкам генной терапии создан антисмысловой олигонуклеотид второго поколения, нацеленный на мРНК аполипопротеина С3. Препарат «Воланесорсен» недавно одобрен Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) для лечения взрослых пациентов с синдромом семейной хиломикронемии на основе положительных результатов многонациональных исследований III фазы APPROACH и COMPASS. В настоящее время ведутся исследования о применении данного препарата у лиц с гиперТГ и семейной частичной липодистрофией [26, 27].

Определенные перспективы связывают с новым фибратом – пемафибратом, который характеризуется в два раза более выраженным снижением ТГ по сравнению с фенофибратом. В исследовании II фазы с различным диапазоном доз у пациентов с повышенным уровнем ТГ (≥ 200 мг/дл, или 2,3 ммоль/л) и низким уровнем ЛВП (< 50 мг/дл у мужчин и < 55 мг/дл у женщин, или $< 0,5$ и $< 0,6$ ммоль/л соответственно) лечение пемафибратом (0,05–0,4 мг в день в течение 12 нед.) приводило к дозозависимому снижению уровня ТГ до 43% и повышению уровня ЛВП до 21% [28]. Пемафибрат одобрен для лечения дислипидемии в Японии (июль 2017 г.) и в настоящее время находится на III фазе клинических испытаний в Европе и США.

Заключение

Описанный клинический случай указывает на важность индивидуального подхода к пациенту независимо от специализации врача для выявления и актуализации причин возникновения патологического состояния, которые не всегда однозначны. Этиологические факторы панкреатита у данного пациента носили комбинированный характер, обострения заболевания чаще всего были связаны со злоупотреблением алкоголем, что замаскировало необходимость уточнения других возможных механизмов его развития. Несмотря на то что во время каждой госпитализации определялись уровень общего холестерина и неоднократно ТГ, пациент длительное время не получал липидснижающей терапии, не модифицировал образ жизни, не был проконсультирован профильным специалистом, что привело к непрерывному рецидивированию панкреатита с исходом в хроническую форму и развитию СД сложного генеза, в том числе панкреатогенного, требующего многокомпонентной сахароснижающей терапии с назначением инсулина.

Материал для статьи собран и проанализирован с согласия пациента (подписано информированное добровольное согласие), в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Конфликт интересов

О.В. Цыганкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Ожиганова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Кашталап входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». С.С. Байрамова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Д. Латынцева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа частично выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы № ААА-А-17-117112850280-2.

Информация об авторах

Цыганкова Оксана Васильевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0207-7063

Ожиганова Наталья Владимировна, аспирант по направлению «внутренние болезни», младший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4516-6859

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Байрамова Сабина Саяровна, младший научный сотрудник лаборатории неотложной терапии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4488-2493

Латынцева Людмила Дмитриевна, кандидат медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением клиники, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1913-5231

Вклад авторов в статью

ЦОВ – существенный вклад в концепцию исследования, написание статьи, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОНВ – вклад в концепцию исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Information Form

Tsygankova Oksana V., M.D., Ph.D., a senior researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, the Institute of Internal and Preventive Medicine – a Branch of a Federal Publicly Funded Scientific Institution, the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics”, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Professor at the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0207-7063

Ozhiganova Natalya V., a postgraduate student, a research assistant at the Laboratory of Gastroenterology, the Institute of Internal and Preventive Medicine – a Branch of a Federal Publicly Funded Scientific Institution, the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics”, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4516-6859

Kashtalap Vasiliy V., M.D., Ph.D., the Head of the Department of Clinical Cardiology at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Bayramova Sabina S., a research assistant at the Laboratory of Emergency Therapy, the Institute of Internal and Preventive Medicine – a Branch of a Federal Publicly Funded Scientific Institution, the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics”, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4488-2493

Latyntseva Ludmila D., Ph.D., the Head of the Therapeutic Department, a senior researcher at the Laboratory of Emergency Cardiology, the Institute of Internal and Preventive Medicine – a Branch of a Federal Publicly Funded Scientific Institution, the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics”, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1913-5231

Author Contribution Statement

TsOV – a significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ONV – a significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

КВВ – существенный вклад в концепцию, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БСС – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЛЛД – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KVV – a significant contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BSS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

LLD – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A.W. et al. WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019; 14: 27. doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Konstantinos K.C. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 1; 41(1): 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Guo Y.Y., Li H.X., Zhang Y., He W.H. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities. *Discov Med.* 2019 Feb; 27(147): 101-109.
4. Кубышкин В.А., Затевахин И.И. Багненко С.Ф. Острый панкреатит. Клинические рекомендации. Российское общество хирургов. Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Москва; 2019.
5. Kiss L., Fűr G., Mátrai P., Hegyi P., Ivány E. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 14096. doi: 10.1038/s41598-018-32337-x.
6. Lloret Linares C., Pelletier A.L., Czernichow S., Vergnaud A.C., Bonnefont-Rousselot D., Levy P., Ruzsiewicz P., Bruckert E. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008; 37: 13–2. doi: 10.1097/MPA.0b013e31816074a1
7. Karpov Y., Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 115. doi:10.1186/s12933-015-0268-2
8. de Pretis N., Amodio A., Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6(5): 649–655. doi:10.1177/2050640618755002
9. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25; 73(24): 3168-3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
10. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143–3421
11. Berglund L., Brunzell J.D., Goldberg A.C., Goldberg I.J., Sacks F., Murad M.H., Stalenhoef A.F. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 2969-89. doi: 10.1210/jc.2011-3213.
12. Shah A.S., Wilson D.P. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin Lipidol.* 2015; 9(5): S20-8. doi: 10.1016/j.jacl.2015.04.004
13. Сергиенко И. В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Москва: ООО «ПатиСС»; 2017.
14. Pedragosa A., Merino J., Aranda J.L., Galiana J., Godoy D., Panisello J.M., Ascaso J.F., Civeira F., Masana L., Pedro-Botet J. Clinical profile of patients with very high hypertriglyceridemia from the Registry of Hypertriglyceridemia of the Spanish Atherosclerosis Society. *Clin Investig Arterioscler.* 2013; 25(1): 8-15. doi: 10.1016/j.arteri.2012.11.001
15. Yadav D., Pitchumoni C.S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Jan; 36(1): 54-62.
16. Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Старичков А.А., Ложкина Н.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени – болезнь цивилизации или синдром современности? РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 3: 23–28.
17. Барбараш Н.А., Кувшинов Д.Ю. Питание и сердечно-сосудистое здоровье. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; (2): 87-92. doi: 10.17802/2306-1278-2017-2-87-92.
18. Klop B., do Rego A.T., Cabezas M.C. Alcohol and plasma triglycerides. *Curr Opin Lipidol.* 2013 Aug; 24(4): 321-6. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283606845.
19. Ewald N., Kloer H.U. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012 Jun; 7: 31-5.
20. Lan J., Zhao Y., Dong F., Yan Z., Zheng W., Fan J., Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol.* 2015; 161: 6981.
21. Jacobson T.A., Glickstein S.B., Rowe J.D., Soni P.N. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 518.
22. Бенимецкая К.С., Макаренкова К.С., Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д., Астраков С.В., Шахтштейн Е.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Отсутствие эффекта эволюкума у молодой женщины с семейной гиперхолестеринемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2018; 1: 67-71.
23. Dewey F.E., Gusarova V., Dunbar R.L., O'Dushlaine C., Schurmann C., Gottesman O., et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(3): 211–221. doi: 10.1056/NEJMoa1612790
24. Gaudet D., Gipe D.A., Pordy R., Ahmad Z., Cuchel M., Shah P.K., Chyu K.Y., Sasiela W.J., Chan K.C., Brisson D., Khoury E., Banerjee P., Gusarova V., Gromada J., Stahl N., Yancopoulos G.D., Hovingh G.K. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017; 377: 296–297. doi: 10.1056/NEJMc1705994.
25. Graham M.J., Lee R.G., Brandt T.A., Tai L.J., Fu W., Peralta R., Yu R., Hurh E., Paz E., McEvoy B.W., Baker B.F., Pham N.C., Digenio A., Hughes S.G., Geary R.S., Witztum J.L., Crooke R.M., Tsimikas S. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017; 377: 222–232. doi: 10.1056/NEJMoa1701329
26. Graham M.J., Lee R.G., Bell T.A. III, Fu W., Mullick A.E., Alexander V.J., Singleton W., Viney N., Geary R., Su J., Baker B.F., Burke J., Crooke S.T., Crooke R.M. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013; 112: 1479–1490. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300367
27. Paik J., Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs.* 2019 Aug; 79(12): 1349-1354. doi: 10.1007/s40265-019-01168-z.
28. Jiao Y., Lu Y., Li X.Y. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharmacol Sin.* 2015; 36(1): 44–50. doi:10.1038/aps.2014.116

REFERENCES

1. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A.W. et al. WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019; 14: 27. doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Konstantinos K.C. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 1; 41(1): 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Guo Y.Y., Li H.X., Zhang Y., He W.H. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities. *Discov Med.* 2019 Feb; 27(147): 101-109.
4. Kubyshev V.A., Zatevagin I.I., Bagnenko S.F. Ostryj pankreatit. Klinicheskie rekomendacii. Rossijskoe obshchestvo hirurogov. Associaciya gepatopankreatobiliarnyh hirurogov stran SNG. Moskva; 2019 (In Russian)
5. Kiss L., Für G., Mátrai P., Hegyi P., Ivány E. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 14096. doi: 10.1038/s41598-018-32337-x.
6. Lloret Linares C., Pelletier A.L., Czernichow S., Vergnaud A.C., Bonnefont-Rousselot D., Levy P., Ruzsiewicz P., Bruckert E. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008; 37: 13–2. doi: 10.1097/MPA.0b013e31816074a1
7. Karpov Y., Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 115. doi:10.1186/s12933-015-0268-2
8. de Pretis N., Amodio A., Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6(5): 649–655. doi: 10.1177/2050640618755002
9. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25; 73(24): 3168-3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
10. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143–3421
11. Berglund L., Brunzell J.D., Goldberg A.C., Goldberg I.J., Sacks F., Murad M.H., Stalenhoef A.F. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 2969-89. doi: 10.1210/jc.2011-3213.
12. Shah A.S., Wilson D.P. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin Lipidol.* 2015; 9(5): S20-8. doi: 10.1016/j.jacl.2015.04.004
13. Sergienko I. V., Ansheles A.A., Kuharchuk V.V. Ateroskleroz i dislipidemii: Sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki i lecheniya. Moskva: OOO «PatiSS»; 2017. (In Russian)
14. Pedragosa A., Merino J., Aranda J.L., Galiana J., Godoy D., Panisello J.M., Ascaso J.F., Civeira F., Masana L., Pedro-Botet J. Clinical profile of patients with very high hypertriglyceridemia from the Registry of Hypertriglyceridemia of the Spanish Atherosclerosis Society. *Clin Invest Arterioscler.* 2013; 25(1): 8-15. doi: 10.1016/j.arteri.2012.11.001
15. Yadav D., Pitchumoni C.S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Jan; 36(1): 54-62.
16. Tsygankova O.V., Badin A.R., Starichkov A.A., Lozhkina N.G. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni – bolezni' civilizacii ili sindrom sovremennosti? RMZH. Medicinskoe obozrenie. 2018; 3: 23–28. (In Russian)
17. Barbarash N.A., Kuvshinov D.Y. Nutrition and Cardiovascular Health. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;(2):87-92. (In Russian) doi.org/10.17802/2306-1278-2017-2-87-92
18. Klop B., do Rego A.T., Cabezas M.C. Alcohol and plasma triglycerides. *Curr Opin Lipidol.* 2013 Aug; 24(4): 321-6. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283606845.
19. Ewald N., Kloer H.U. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012 Jun; 7: 31-5.
20. Lan J., Zhao Y., Dong F., Yan Z., Zheng W., Fan J., Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol.* 2015; 161: 6981.
21. Jacobson T.A., Glickstein S.B., Rowe J.D., Soni P.N. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 518.
22. Benimetskaya K.S., Makarenkova K.S., Tsygankova O.V., Latyntseva L.D., Astrakov S.V., Shakhtschneider E.V., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. The lack of the effect of evolocumab in a young woman with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2018; 1: 67-71. (In Russian)
23. Dewey F.E., Gusarova V., Dunbar R.L., O'Dushlaine C., Schurmann C., Gottesman O., et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(3): 211–221. doi:10.1056/NEJMoa1612790
24. Gaudet D., Gipe D.A., Pordy R., Ahmad Z., Cuchel M., Shah P.K., Chyu K.Y., Sasiela W.J., Chan K.C., Brisson D., Khoury E., Banerjee P., Gusarova V., Gromada J., Stahl N., Yancopoulos G.D., Hovingh G.K. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017; 377: 296–297. doi: 10.1056/NEJMc1705994.
25. Graham M.J., Lee R.G., Brandt T.A., Tai L.J., Fu W., Peralta R., Yu R., Hurh E., Paz E., McEvoy B.W., Baker B.F., Pham N.C., Digenio A., Hughes S.G., Geary R.S., Witztum J.L., Crooke R.M., Tsimikas S. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017; 377: 222–232. doi: 10.1056/NEJMoa1701329
26. Graham M.J., Lee R.G., Bell T.A. III, Fu W., Mullick A.E., Alexander V.J., Singleton W., Viney N., Geary R., Su J., Baker B.F., Burkey J., Crooke S.T., Crooke R.M. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013; 112: 1479–1490. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300367
27. Paik J., Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs.* 2019 Aug; 79(12): 1349-1354. doi: 10.1007/s40265-019-01168-z.
28. Jiao Y., Lu Y., Li X.Y. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharmacol Sin.* 2015; 36(1): 44–50. doi:10.1038/aps.2014.116

Для цитирования: Цыганкова О.В., Ожиганова Н.В., Кашталап В.В., Байрамова С.С., Латынцева Л.Д. Гипертриглицеридемия – мультидисциплинарная проблема современной медицины. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4): 114-123. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-114-123

To cite: Tsygankova O.V., Ozhiganova N.V., Kastalap V.V., Bayramova S.S., Latyntseva L.D. Hypertriglyceridemia as a multidisciplinary problem of modern medicine. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(4): 114-123. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-114-123



УДК 617-089.844

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-4-124-129

ЭКСТРЕННОЕ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ В РАННИЕ СРОКИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ВЫСОКОГО РИСКА

К.А. Козырин, А.Б. Нишионов, Р.С. Тарасов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ул. Сосновый бульвар 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Представлен клинический случай успешного применения экстренного коронарного шунтирования в ранние сроки острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST высокого риска.

Резюме

Данный клинический случай демонстрирует возможность применения коронарного шунтирования в качестве метода реваскуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) высокого риска. Утвержденные в ФГБНУ «НИИ КПССЗ» (Кемерово) организационные мероприятия, среди которых назначение двойной антитромбоцитарной терапии после коронароангиографии и определения тактики ведения пациентов, возможность выполнения коронарного шунтирования в режиме 24/7, позволили провести реваскуляризацию в сроки, рекомендованные актуальными руководствами по реваскуляризации миокарда. На примере данного случая показано, что коронарное шунтирование, наряду с чрескожным вмешательством, может быть эффективным методом лечения пациентов с ОКСбпST высокого риска и многососудистым поражением.

Ключевые слова

Экстренное коронарное шунтирование • Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST • Многососудистое поражение

Поступила в редакцию: 29.06.2020; поступила после доработки: 18.07.2020; принята к печати: 30.07.2020

EMERGENCY CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN NON-ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

K.A. Kozyrin, A.B. Nishonov, R.S. Tarasov

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- This clinical case presents a successful emergency coronary artery bypass grafting in a high-risk patient with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome within 24 hours from the symptom onset.

Abstract

This clinical case demonstrates the benefit of coronary artery bypass grafting as a method of revascularization in patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI/ACS). Organizational measures set at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (the appointment of double antiplatelet therapy in patients with NSTEMI/ACS after coronary angiography, the selection of treatment strategy and timing, the accessibility of coronary artery bypass grafting in 24/7 mode) allowed performing revascularization in the set timing recommended by current guidelines for myocardial revascularization. This case has shown that coronary artery bypass grafting is as effective as percutaneous coronary intervention in patients with high-risk NSTEMI/ACS and multivessel coronary artery disease.

Для корреспонденции: Аслидин Бахтиярович Нишионов, aslidin_nishonov@mail.ru; адрес: ул. Сосновый бульвар 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Aslidin B. Nishonov, aslidin_nishonov@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Keywords

Emergency coronary artery bypass grafting • Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome • Multivessel coronary artery disease

*Received: 29.06.2020; received in revised form: 18.07.2020; accepted: 30.07.2020***Список сокращений**

БАБК – внутриаортальный баллонный контрпульсатор	ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия	СтЛКА – ствол левой коронарной артерии
КАГ – коронароангиография	ЭКГ – электрокардиограмма
КШ – коронарное шунтирование	

Введение

В Рекомендациях ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 г., как и более ранних руководствах, роль коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ) окончательно не определена. Не решен ряд вопросов, связанных с оптимальными сроками выполнения операции пациентам с инфарктом миокарда, двойной антитромбоцитарной терапией, преимуществами и недостатками КШ в сравнении с чрескожным коронарным вмешательством у пациентов с многосудистым поражением коронарного русла высокого риска по шкале GRACE [1]. Тем не менее известно, что полная реваскуляризация эффективнее неполной. Именно в этом аспекте КШ может быть методом выбора у пациентов с ОКСбпСТ и многосудистым поражением. Больным ОКСбпСТ высокого риска рекомендуется выполнение реваскуляризующей процедуры в течение 24 ч. Однако в клинической практике не всегда удается провести КШ в указанные сроки в силу разных причин, среди которых позднее обращение пациента за помощью [2], невозможность выполнения КШ в медицинском учреждении в режиме 24/7 и назначение пациентам двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) до коронароангиографии (КАГ). Все это вынуждает хирургов откладывать операцию или выполнять вмешательство с высоким риском геморрагических осложнений.

Клинический случай

Пациент 67 лет доставлен скорой медицинской помощью в ФГБНУ «НИИ КПССЗ» (Кемерово) 27.08.2018 г. в 16:15 с диагнозом «ОКСбпСТ». Больной предъявлял жалобы на рецидивирующие интенсивные давящие боли за грудиной, возникающие в состоянии покоя и при минимальной физической активности. Из анамнеза: симптомы стенокардии отсутствовали, пациент не отмечал повышения артериального давления,

комфортным считает 130/80 мм рт. ст. В течение 4 лет страдает сахарным диабетом 2-го типа, постоянно принимает глюкофаж в дозе 2 000 мг/сут. На этапе скорой медицинской помощи ДАТ пациенту не назначалась; больной получил 250 мг ацетилсалициловой кислоты, 5 000 МЕ гепарина, кислород через маску, наркотические анальгетики не принимал.

При анализе данных электрокардиограммы (ЭКГ), полученных на догоспитальном этапе и при поступлении, отмечалась депрессия сегмента ST в I и II стандартных отведениях, AVL, V2-V5. Данные изменения свидетельствовали о субэндокардиальной ишемии, что в сочетании с подъемом сегмента ST в отведении AVR сигнализировало о большом объеме миокарда в зоне ишемии (высокая вероятность поражения ствола левой коронарной артерии, СтЛКА) (рис. 1).

По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка составила 58%, нарушения локальной сократительной способности не отмечено. Показатель по шкале GRACE 152 балла соответствовал группе высокого риска и свидетельствовал о необходимости реваскуляризации миокарда в течение 24 ч. Учитывая клиническую картину и данные ЭКГ, пациенту выполнена КАГ.

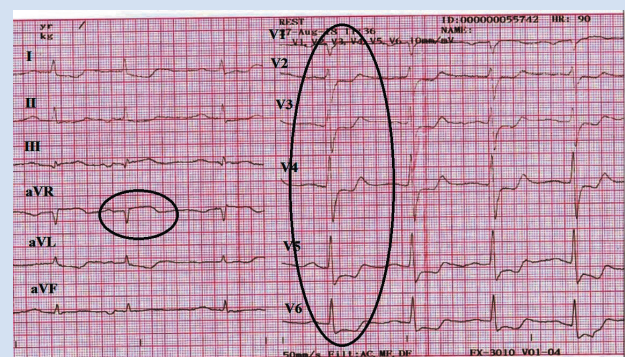


Рисунок 1. Электрокардиограмма пациента на момент поступления

Figure 1. Electrocardiogram of the patient at the admission to the hospital

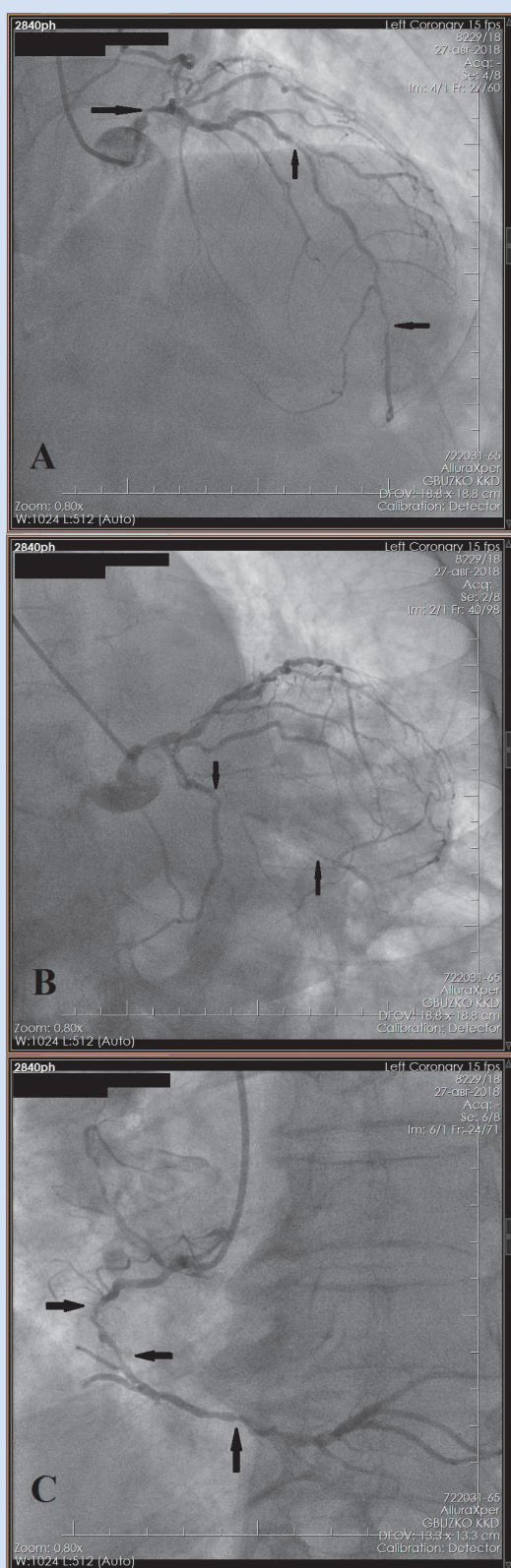


Рисунок 2. Результаты коронароангиографии: А – левая косая проекция, стрелками указаны стенозы ствола левой коронарной артерии и передней нисходящей артерии; В – правая косая проекция, стрелками указаны окклюзированная и ретроградно заполненная вторая ветвь тупого края; С – левая косая проекция, стрелками указаны серии стенозов правой коронарной артерии

Figure 2. Coronary angiography: A. Left oblique projection. Arrows show the stenosis of the left main coronary artery and the left anterior descending artery. B. Right oblique projection. Arrows indicate the occluded and retrogradely filled 2 obtuse marginal arteries. C. Left oblique projection. Arrows indicate multiple stenoses of the right coronary artery

По результатам КАГ выявлено поражение СтЛКА в сочетании с трехсосудистым поражением коронарных артерий: стеноз СтЛКА 85%, серия стенозов передней нисходящей артерии, окклюзия второй ветви тупого края, значимые стенозы правой коронарной артерии. Показатель по шкале Syntax 29 баллов соответствовал промежуточной степени тяжести, близкой к тяжелой (≥ 32 баллов) (рис. 2). Риск развития неблагоприятного исхода при выполнении КШ по шкале EuroScore II составил 7%.

По результатам агрегатограммы отмечена гипоагрегация с коллагеном, однако с аденозиндифосфатом – нормаагрегация. Показатели общей и МВ-фракции креатинфосфокиназы были в пределах референсных значений. Уровень тропонина не оценивался. Учитывая длительный ангинозный синдром и отрицательную динамику по данным ЭКГ, установлен диагноз «Q- необразующий инфаркт миокарда». Кардиохирург, специалист по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, кардиолог и реаниматолог коллегиально приняли решение об установке внутриаортального баллонного контрпульсатора (ВАБК) и выполнении экстренного КШ в течение 24 ч. ВАБК в данном случае был способом поддержания адекватной коронарной перфузии у пациента с персистирующей ишемией миокарда на фоне поражения СтЛКА и трехсосудистого поражения, а также «мостом» к реваскуляризации миокарда. Пациент находился под мониторным наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии, получая инфузию гепарина и нитратов. На фоне проводимого лечения показатели гемодинамики оставались стабильными, ангинозные боли не рецидивировали.

28.08.2019 г. в 9:00 (спустя 16 ч 15 мин после поступления в учреждение) пациент доставлен в операционную при поддержке ВАБК. Выполнена срединная стернотомия. Выделены левая внутренняя грудная артерия и сегменты большой подкожной вены справа из расчета на два шунта. Канюлированы аорта и правые отделы сердца. После антеградной нормотермической кровяной кардиopleгии в условиях искусственного кровообращения выполнены аортокоронарное шунтирование правой коронарной артерии и второй ветви тупого края аутовеной и маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии (рис. 3). Пациент был отлучен от ВАБК. Для оценки функции шунтов перед закрытием грудной клетки проведена флоуметрия. Показатели кровотока представлены в *таблице*.

Длительность операции составила 205 мин, продолжительность искусственного кровообращения – 98 мин, время пережатия аорты – 62 мин. Выполнен остеосинтез грудины проволоочными лигатурами. Рана ушита послойно. Пациент переведен в отделение реанимации с кардиотонической поддержкой в минимальных дозах. На фоне стабильной

гемодинамики, пробуждения и восстановления мышечного тонуса выполнена экстубация через 6 ч после операции. По данным ЭКГ, сегмент ST на изолинии.

29.08.2018 г. в 11:00 (спустя 20 ч после операции) пациент переведен в палату интенсивной терапии отделения кардиохирургии, где ему назначена ДАТ (к ацетилсалициловой кислоте 100 мг/сут. добавлен клопидогрел в дозе 75 мг/сут.). Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы в области стернотомного доступа и забора большой подкожной вены состоятельны, заживление первичным натяжением. По данным последней эхокардиографии фракция выброса составила 63%. На 9-е сут. послеоперационного периода пациент в удовлетворительном состоянии переведен на амбулаторное лечение под наблюдением кардиолога.

Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

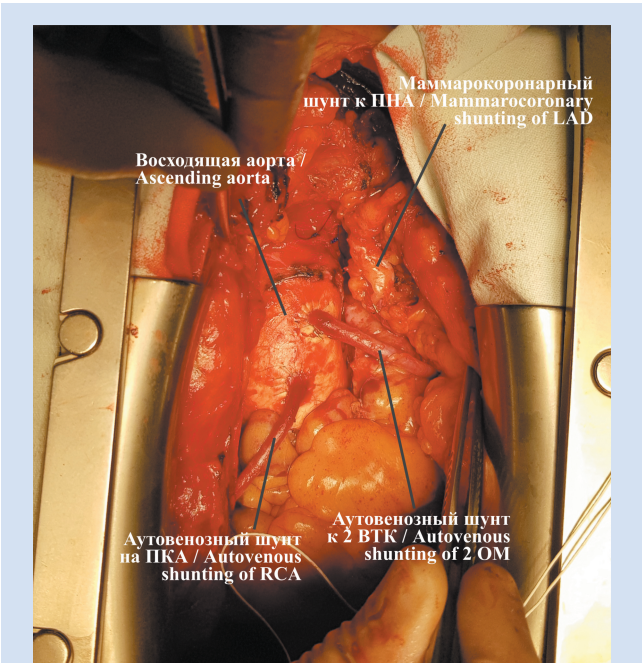


Рисунок 3. Схема выполнения аортокоронарного шунтирования
Примечание: ВТК – ветвь тупого края; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия.
Figure 3. Surgical steps in coronary artery bypass grafting
Note: LAD – left anterior descending artery; OM – the obtuse marginal; RCA – right coronary artery.

Шунт / Bypass	Флоуметрия, мл/мин / Flowmetry, mL/min
Левая внутренняя грудная артерия – передняя нисходящая артерия / Left internal mammary artery – left anterior descending artery	72
Большая подкожная вена – ветвь тупого края / Saphenous vein graft – obtuse marginal	40
Большая подкожная вена – правая коронарная артерия / Saphenous vein graft – right coronary artery	50

Обсуждение

В настоящее время чрескожное коронарное вмешательство является основным методом лечения пациентов как с острыми, так и стабильными формами ишемической болезни сердца. Несмотря на это, среди пациентов с ОКСбпСТ представлена значительная доля больных, для которых КШ является более обоснованной стратегией: пациенты с множественным коронарным атеросклерозом и показателем по шкале Syntax ≥ 23 баллов, трехсосудистым и стволовым поражением, сахарным диабетом. Согласно данным литературы, потребность в КШ как методе реваскуляризации у пациентов с ОКСбпСТ составляет около 12% [3, 4]. В России, по данным Росстата, КШ при ОКСбпСТ выполняют менее 1% пациентов [5].

Наиболее частым фактором, снижающим доступность КШ среди пациентов с острым коронарным синдромом и многососудистым поражением, является отсутствие в медицинском учреждении кардиохирургической поддержки в режиме 24/7 и ориентация на оказание помощи преимущественно со стабильными формами ишемической болезни сердца. Нередко в клинической практике наличие у пациента инфаркта миокарда при ОКСбпСТ может стать обоснованием высокого хирургического риска и пересмотра тактики реваскуляризации в пользу чрескожного коронарного вмешательства, которое, в свою очередь, не всегда технически выполнимо и целесообразно при множественном поражении коронарных артерий. Кроме того, чрескожное вмешательство уступает КШ в возможности достижения полной реваскуляризации миокарда, являющейся предиктором ранней и поздней выживаемости [6].

Назначение пациентам с ОКСбпСТ ДАТ до проведения КАГ и определения оптимальной стратегии реваскуляризации также может являться фактором, увеличивающим риск геморрагических осложнений при экстренном вмешательстве, что нередко ограничивает выполнение КШ в течение 24 ч при ОКСбпСТ высокого риска. Согласно актуальным рекомендациям по реваскуляризации миокарда [1], назначение ДАТ не является абсолютным противопоказанием к выполнению КШ, тем не менее отмена ДАТ рекомендована как минимум за 24 ч до неотложного КШ и за 5–7 ч – до плановой операции. Однако исследования последних лет показывают, что назначение ДАТ до или после КАГ не оказывало значимого влияния на частоту сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с ОКСбпСТ [7]. Вместе с тем убедительно показано, что полная реваскуляризация в отдаленном периоде играла существенную роль в увеличении выживаемости [8]. В данном аспекте преимущества КШ в сравнении с чрескожными вмешательствами у пациентов с тяжелым многососудистым поражением коронарных артерий очевидны.

СЛУЧАЙ
ИЗ ПРАКТИКИ

Заключение

Представленный случай демонстрирует эффективность КШ в лечении пациентов с ОКСбпСТ в сочетании с инфарктом миокарда, поражением СтЛКА и трехсосудистым поражением коронарного русла. Ориентация сердечно-сосудистой бригады на возможность выполнения всех методов реваскуляризации пациентам с острым коронарным синдромом наряду с назначением ДАТ после определения тактики лечения позволили достичь удовлетворительного результата.

Конфликт интересов

К.А. Козырин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Б. Нишонов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках поискового научного исследования «Полная реваскуляризация миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST посредством коронарного шунтирования» (ПНИ 0419-2020-003 2).

Информация об авторах

Козырин Кирилл Александрович, кандидат медицинских наук, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6425-2528

Нишонов Аслидин Бахтиёрович, очный аспирант по специальности «сердечно-сосудистая хирургия», лаборант-исследователь лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9732-8218

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Author Information Form

Kozyrin Kirill A., M.D., Ph.D., a cardiovascular surgeon at the Cardiac Surgery Department, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6425-2528

Nishonov Aslidin B., M.D., a Ph.D. student, laboratory assistant researcher at the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Heart and Vessel Surgery, Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9732-8218

Tarasov Roman S., M.D., Ph.D., Head of the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Heart and Vessel Surgery, Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Вклад авторов в статью

ККА – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НАБ – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТПС – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ККА – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

НАБ – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ТРС – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sousa-Uva M., Neumann F.J., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization 2018. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2018; 55: 4 - 90. doi: 10.1093/ejcts/ezy289

2. Косягина Д.Д., Завырылина П.Н., Седых Д.Ю., Быкова И.С., Кашталап В.В. Факторы, ассоциированные с поздним обращением за медицинской помощью при инфаркте миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;(3):104-112. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-3-104-112>

3. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

4. Szummer K., Wallentin L., Lindhagen L., Alfredsson J., Erlinge D., Held C., James S., Kellerth T., Lindahl B., Ravn-

Fischer A., Rydberg E., Yndigegn T., Jernberg T. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur Heart J.* 2018 Nov 7;39(42):3766-3776. doi: 10.1093/eurheartj/ehy554.54

5. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в российской федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(2):158-166. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-158-166>

6. Hannan E.L., Samadashvili Z., Walford G., Jacobs A.K., Stamato N.J., Venditti F.J., Holmes D.R. Jr., Sharma S., King S.B. 3rd. Staged vs. one-time complete revascularization with percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease patients without

ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(1):12-20.

7. Stone G.W., Bertrand M., Colombo A., Dangas G., Farkouh M.E., Feit F., Lansky A.J., Lincoff A.M., Mehran R., Moses J.W., Ohman M., White H.D. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy Y (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J.* 2004 Nov;148(5):764-75. doi: 10.1016/j.ahj.2004.04.036

8. Porto I., Bolognese L., Dudek D., Goldstein P., Hamm C., Tanguay J.F., Ten Berg J., Widimský P., Le Gall N., Zagar A.J., LeNarz L.A., Miller D., Montalescot G. ACCOAST Investigators. Impact of Access Site on Bleeding and Ischemic Events in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Prasugrel: The ACCOAST Access Substudy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 May 9;9(9):897-907. doi:10.1016/j.jcin.2016.01.041

REFERENCES

1. Sousa-Uva M., Neumann F.J., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization 2018. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2018; 55: 4 - 90. doi: 10.1093/ejcts/ezy289

2. Kosyagin D.O., Zavyrilina P.N., Sedih D.Yu., Bykova I.S., Kashtalap V.V. Factors associated with delays in seeking medical care in myocardial infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;(3):104-112. (In Russian) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-3-104-112>

3. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

4. Szummer K., Wallentin L., Lindhagen L., Alfredsson J., Erlinge D., Held C., James S., Kellerth T., Lindahl B., Ravn-Fischer A., Rydberg E., Yndigegn T., Jernberg T. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur Heart J.* 2018 Nov 7;39(42):3766-3776. doi: 10.1093/eurheartj/ehy554.54

5. Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in russian federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(2):158-166. (In Russian) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-158-166>

6. Hannan E.L., Samadashvili Z., Walford G., Jacobs A.K., Stamato N.J., Venditti F.J., Holmes D.R. Jr., Sharma S., King S.B. 3rd. Staged vs. one-time complete revascularization with percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease patients without ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(1):12-20.

7. Stone G.W., Bertrand M., Colombo A., Dangas G., Farkouh M.E., Feit F., Lansky A.J., Lincoff A.M., Mehran R., Moses J.W., Ohman M., White H.D. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy Y (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J.* 2004 Nov;148(5):764-75. doi: 10.1016/j.ahj.2004.04.036

8. Porto I., Bolognese L., Dudek D., Goldstein P., Hamm C., Tanguay J.F., Ten Berg J., Widimský P., Le Gall N., Zagar A.J., LeNarz L.A., Miller D., Montalescot G. ACCOAST Investigators. Impact of Access Site on Bleeding and Ischemic Events in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Prasugrel: The ACCOAST Access Substudy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 May 9;9(9):897-907. doi:10.1016/j.jcin.2016.01.041

Для цитирования: Козырин К.А., Нишионов А.Б., Тарасов Р.С. Экстренное аортокоронарное шунтирование в ранние сроки острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST высокого риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020;9(4): 124-129. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-124-129

To cite: Kozyrin K.A., Nishonov A.B., Tarasov R.S. Emergency coronary artery bypass grafting in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(4): 124-129. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-124-129

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» просит авторов внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

Правила по подготовке рукописей в журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» составлены с учетом рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, подготовленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), методических рекомендаций по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных, разработанных Ассоциацией научных редакторов и издателей и Министерством образования и науки Российской Федерации. Обращаем внимание авторов, что проведение и описание всех клинических исследований должно соответствовать стандартам CONSORT – (<http://www.consort-statement.org>).

Все рукописи, поступающие в редакцию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», проходят обязательную проверку в системах антиплагиат (рукописи, представленные на русском языке, проходят проверку в системе Антиплагиат; рукописи, представленные на английском языке, проходят проверку в системе iThenticate).

Журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» принимает к печати следующие рукописи:

1. Оригинальные исследования – рукописи, которые содержат описания оригинальных данных, вносящих приоритетный вклад в накопление научных знаний. Объем статьи – до 20 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 25 источников литературы. Резюме должно быть структурировано, и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), и не превышать 300 слов.

2. Клинические случаи – краткое, информационное сообщение, представляющее сложную диагностическую проблему и объяснение как ее решить или описание редкого клинического случая. Объем текста до 5 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 10 источников литературы, с неструктурируемым резюме, которое не должно превышать 200 слов.

3. Аналитический обзор – критическое обобщение исследовательской темы. Объем – до 25 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с неструктурируемым резюме, которое не должно превышать 250 слов. Рекомендуем использовать иллюстративный материал – таблицы, рисунки, графики, если они помогают раскрыть содержание документа и сокращают объем текста.

4. Передовая статья – объем текста до 1500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам

и таблицы), до 20 источников литературы, с неструктурированным или структурируемым резюме, которое не должно превышать 250 слов.

5. Письма в редакцию – обсуждение определенной статьи, опубликованной в журнале «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Объем не более 500 слов, без резюме.

6. Анонс – информационное сообщение о научно-практических конференциях, конгрессах, научно-исследовательских грантах. Объем до 600 слов, без резюме.

РАЗДЕЛ 1. Сопроводительные документы

1. Сопроводительное письмо должно содержать общую информацию и включать (1) указание, что данная рукопись ранее не была опубликована, (2) рукопись не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (в случае если рукопись подана параллельно в другой журнал, редакция имеет полное право отказать в публикации рукописи авторам), (3) раскрытие конфликта интересов всех авторов, (4) информацию о том, что все авторы прочитали и одобрили рукопись, (5) указание об авторе, ответственном за переписку. Письмо должно быть выполнено на официальном бланке учреждения, подписано руководителем учреждения и заверено печатью.

2. Информация о конфликте интересов/финансировании. Документ содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Конфликт интересов должен быть заполнен на каждого автора.

3. Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования. Скан справки / выписки из Локального этического комитета учреждения (учреждений), где выполнялось исследование. Скан информированного согласия пациента при подаче случая из клинической практики.

4. Информация о перекрывающихся публикациях (если таковая имеется). При наличии перекрывающихся публикациях, следует указать их количество и названия (желательно приложить сканы ранее опубликованных статей). Также в сопроводительном письме на имя главного редактора журнала, следует кратко указать по какой причине имеются перекрывающиеся публикации (например, крупное многофазовое исследование и т.д.).

РАЗДЕЛ 2. Электронная подача рукописи

1. Подать статью в журнал может любой из авторов, как правило, это автор, ответственный за переписку. Автору необходимо зарегистрироваться на сайте, указать полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются все авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения – для всех авторов).

2. Отдельно готовится файл в Word, который потом отправляется как дополнительный файл. Файл должен содержать: титульный лист рукописи. На титульном листе рукописи в левом верхнем углу указывается индекс универсальной десятичной классификации (УДК).

Далее указывается заглавие публикуемого материала (полное и краткое наименование статьи). В названии не рекомендуется использовать аббревиатуры. Со следующей строки указываются инициалы и фамилии авторов. Инициалы указывают до фамилий и отделяются пробелом. После фамилий и инициалов необходимо указать полное наименование (наименования) учреждения (уч-

реждений), в котором (которых) выполнена работа с указанием ведомства и полного юридического адреса: страны, индекса, города, улицы, номера дома. Если авторы относятся к разным учреждениям, отметьте это цифровыми индексами в верхнем регистре перед учреждением и после фамилии авторов.

Пример для оформления:

УДК 616.1

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ОСТЕОПОРОЗА

А.Т. Тепляков¹, С.Н. Шилов², И.В. Яковлева², А.А. Попова², Е.Н. Березикова²,
Е.В. Гракова¹, А.В. Молоков², М.Н. Неупокоева², В.В. Кобец³,
К.В. Копьева¹, О.В. Гармаева¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634009; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; ³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница No 1», ул. Залесского, 6, Новосибирск, Российская Федерация, 630047

3. Ниже предоставляется информация об авторах, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

4. Если рукопись написана в соавторстве, то всем членам авторской группы необходимо указать вклад каждого автора в написание рукописи. Авторы должны отвечать всем критериям, рекомендованным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), а именно: (1) вносить существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, или получение и анализ данных, или их интерпретацию; (2) принимать активное участие в написании первого варианта статьи или участвовать в переработке ее важного интеллектуального содержания; (3) утвердить окончательную версию для публикации; (4) нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Более подробная информация об авторстве (истинные авторы, гостевые авторы, подарочные авторы, безымянные авторы) и критериях авторства представлены в разделе Авторство и долевое участие (<https://www.niikpssz.com/jour/about/editorialPolicies#custom-8>).

РАЗДЕЛ 3. Оформление аннотации.

Аннотация на русском языке

Аннотация должна быть информативной (не содержать общих слов), оригинальной, содержательной (т.е. отражать основное содержание статьи и результаты исследований) и компактной (т.е. укладываться в установленные объемы в зависимости от типа рукописи). При написании аннотации необходимо следовать логике описания результатов в статье. В ней необходимо указать, что нового несет в себе научная статья в сравне-

нии с другими, родственными по тематике и целевому назначению. В резюме не следует включать ссылки на литературу и использовать аббревиатуры, кроме общепотребительных сокращений и условных обозначений. При первом упоминании сокращения необходимо расшифровать.

Структурированная аннотация должна включать 5 параграфов: цель (не дублирующая заглавие статьи), материалы и методы, результаты, заключение, ключевые слова). Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

Неструктурированная аннотация является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, аннотация должна следовать логике статьи и не противоречить представленной информации.

Авторы, направляющие в редакцию журнала передовую статью, могут использовать как структурированную, так и неструктурированную аннотацию, содержащую не более 250 слов.

Ключевые слова (не более 7) составляют семантическое ядро статьи и представляют собой перечень основных понятий и категорий, служащих для описания исследуемой проблемы. Они должны отражать дисциплину (область науки, в рамках которой написана статья), тему, цель и объект исследования.

Перевод аннотации на английский язык (для рукописей, поданных на русском языке).

При переводе на английский язык аннотация должна сохранить свою информативность, оригинальность, быть содержательной и компактной, отражать логику описания результатов в статье. При переводе не рекомендуется пропускать словосочетания и предложения. Перевод аннотации должен дублировать текст аннотации на английском языке.

Структурированная аннотация на английском языке также включает 5 параграфов: **Aim** (Aims – в случае, если в Вашей рукописи заявлено более одной цели), **Methods**, **Results**, **Conclusion**, **Keywords**. Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

Неструктурированная аннотация является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, перевод аннотация на английский язык должен отражать логику статьи и не противоречить представленной информации.

РАЗДЕЛ 4. Оформление основного файла рукописи.

Поскольку основной файл рукописи автоматически отправляется рецензенту для проведения «слепого рецензирования», то он не должен содержать имен авторов и названия учреждений. Файл содержит только следующие разделы:

1. Название статьи.

Название статьи пишется прописными буквами (РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА...), в конце точка не ставится.

2. Краткий заголовок статьи.

Краткий заголовок статьи должен состоять из 3-5 слов и отражать основную идею рукописи.

3. Вклад в предметную область.

Вклад в предметную область должен подчеркивать вклад исследования в предметную область, его новизну и уникальность. Состоит из 2-3 предложений.

4. Резюме с ключевыми словами.

Резюме с ключевыми словами должно содержать только те разделы, которые описаны в Правилах для авторов.

5. Список сокращений.

При составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раза. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раза). Сокращения в списке сокращений пишутся в алфавитном порядке через запятую, сплошным текстом, с использованием «тире».

6. Текст статьи.

Текст статьи должен быть представлен в формате MS (*.doc, *.docx), размер кегля 12, шрифт Times New Roman, межстрочный интервал 1,5, поля обычные, выравнивание по ширине. Страницы нумеруют. Перед подачей рукописи удалите из текста статьи двойные пробелы.

Таблицы размещают в месте упоминания в тексте. В тексте обязательно присутствуют ссылки на все таблицы, обозначаемые как «табл.» с указанием порядкового номера таблицы, например «табл. 1». Каждая таблица имеет заголовок: слово «Таблица», порядковый номер, название (без точек). Если таблица единственная в статье, ее не нумеруют, в тексте слово «таблица» выделяют курсивом. Название таблицы и номер таблицы выравнивается по левому краю страницы. Для всех сокращений,

используемых в таблице, дается расшифровка в примечании. Название таблицы и примечание к ней переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Содержание таблицы также переводится на английский и дается через / (например, Показатели / Parameters и т.д.).

Иллюстративный материал (черно-белые и цветные фотографии, рисунки, диаграммы, схемы, графики) размещают в тексте статьи в месте упоминания (.jpg, разрешение не менее 300 dpi). Проверьте наличие ссылок в тексте на все иллюстрации, обозначаемые как «рис.» с указанием порядкового номера, например, «рис. 1». Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Каждый рисунок должен иметь подпись, содержащую номер рисунка. Название и примечание к рисунку переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Единственную в статье иллюстрацию не нумеруют, при ссылке на нее в тексте используют слово «рисунок» (полностью, курсивом). Если иллюстрация состоит из нескольких рисунков, представленных под а, б, в, г, помимо подписи каждого рисунка под буквенным обозначением необходимо привести общий заголовок иллюстрации.

Обращаем внимание авторов на то, что использование таблиц и рисунков из других статей с оформленным цитированием допустимо только при наличии разрешения на репринт. Разрешение на репринт таблиц и рисунков запрашивается не у автора, а у издателя журнала. Просим Вас своевременно позаботиться о разрешении на репринт. В случае отсутствия такого разрешения, рисунки и таблицы будут рассматриваться как плагиат, и редакция журнала будет вынуждена исключить их из рукописи.

При обработке материала используется система единиц СИ. Без точек пишут: ч, мин, мл, см, мм (но мм рт. ст.), с, мг, кг, мкг. С точками: мес., сут., г. (год), рис., табл. Для индексов используют верхние (кг/м²) или нижние (CHN₂DS₂-VAsc) регистры. Знак мат. действий и соотношений (+, –, x, /, =, ~) отделяют от символов и чисел: p = 0,05. Знак ± пишут слитно с цифровыми обозначениями: 27,0±17,18. Знаки >, <, ≤ и ≥ пишут слитно: p>0,05. В тексте рекомендуем заменять символы словами: более (>), менее (<), не более (≤), не менее (≥). Знак % пишут слитно с цифровым показателем: 50%; при двух и более цифрах знак % указывают один раз после чисел: от 50 до 70%; на 50 и 70%. Знак № отделяют от числа: № 3. Знак °C отделяют от числа: 13 °C. Обозначения единиц физических величин отделяют от цифр: 13 мм. Названия и символы генов выделяют курсивом: *ген PON1*.

7. Благодарности (если таковые имеются).

Участники, не соответствующие критериям, предъявляемым к авторам, должны быть указаны в разделе «Благодарности».

8. Конфликт интересов.

Авторы раскрывают конфликт интересов, связанный с представленным материалом. Конфликт интересов должен быть раскрыт для каждого конкретного автора. Информация о конфликте интересов публикуется в составе полного текста статьи.

9. Финансирование.

Указывают источник финансирования. Если исследо-

вание выполнено при поддержке гранта (например, РФФИ, РНФ), приводят номер.

10. Список литературы

Список литературы должен быть представлен на русском и английском языках (обратите внимания, что списки должны быть отдельными). За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

Библиографическое описание на русском языке рекомендуется выполнять на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Англоязычная часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Библиографические ссылки в тексте указывают номерами в квадратных скобках. Источники располагают

в порядке первого упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы. Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом. При наличии у цитируемой статьи цифрового идентификатора (Digital Object Identifier, DOI) указывают в конце ссылки.

Пристатейный список должен соответствовать Российскому индексу цитирования и требованиям международных баз данных. Англоязычный вариант библиографического описания ссылки на русскоязычный источник помещают после русскоязычной ссылки в квадратных скобках. Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие название на английском языке приводятся также на английском языке, при этом в конце ссылки указывается (in Russian). Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте www.translit.ru (формат BSI).

Примеры оформления:

1. Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название:

Кухарчук А.Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. Трансплантология. 2004; 7 (3): 76-90 [Kuharchuk A.L. Stem cells and regenerative-plastic medicine. Transplantologiya. 2004; 7 (3): 76-90. (In Russ)]

2. Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия:

Трапезникова М.Ф., Филиппцев П.Я., Перлин Д.В., Кулачков С.М. Лечение структур мочеочника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42-45 [Trapeznikova M.F., Filiptsev P.Ya., Perlin D.V., Kulachkov S.M. Lechenie striktur mochetchnika posle transplantatsii pochki. Urologia I nefrologia. 1994; 3:42-45. (In Russ)]

3. Статья из англоязычного журнала:

Goldstein D.J., Oz M.C., Rose E.A. Implantable left ventricular assist devices. N Engl J Med. 1998; 339: 1522–1533.

4. Статья из журнала, имеющего DOI:

Kaplan B., Meier-Kriesche H-U. Death after graft loss: An important late study endpoint in kidney transplantation. American Journal of Transplantation. 2002; 2 (10): 970-974. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x

5. Англоязычная монография:

Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

6. Русскоязычная монография:

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. М; 2008 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Metodicheskie rekomendatsii po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s narusheniyami dvigatel'noy funktsii zheludka. Moscow; 2008. (In Russ)].

7. Диссертация (автореферат диссертации):

Максимова Н.В. Клинико-экономический анализ консервативной тактики лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в городе Москве. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М; 2011. [Maksimova N.V. Kliniko-ekonomicheskii analiz konservativnoy taktiki lecheniya patsientov s sindromom diabeticheskoy stopy v gorode Moskve. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ)].

8. Электронный источник.

Кондратьев В.Б. Глобальная фармацевтическая промышленность. Режим доступа: http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya_farmaceuticheskaya_promyshlennost_2011-07-18.html. (дата обращения 23.06.2013) [Kondrat'ev V.B. Global'naya farmatsevticheskaya promyshlennost' [The global pharmaceutical industry]. Available at: http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya_farmaceuticheskaya_promyshlennost_2011-07-18.html. (accessed 23.06.2013) (In Russ.)]



Редакционная коллегия журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» хотела бы благодарить ответственных за выпуски, опубликованные в 2020 году.

Профессиональные знания наших коллег своей области позволили наполнить номера исследованиями, клиническими случаями и обзорами, дайджестам, рекомендациями и лекциями. Наличие «Писем в редакцию» и «Дискуссионных писем» способствовало созданию «площадки» для обсуждений.

№ 1/2020. Сердечно-сосудистая хирургия, интервенционная кардиология и аритмология – Евтушенко А.В., Ганюков В.И., Тарасов Р.С.

№ 2/2020. Фундаментальные аспекты атеросклероза – Кутихин А.Г., Кудрявцева Ю.А.

№ 3/2020. Лучевая диагностика болезней системы кровообращения. Комплексные проблемы реабилитации – Семенов С.Е., Помешкина С.А., Баздырев Е.Д.

№ 4/2020. Поисковые научные исследования (кардиология, ССХ, патофизиология, внутренние болезни) – Ганюков В.И., Мамчур С.Е., Кашталап В.В., Григорьев Е.В.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем специалистов в области лечения, профилактики и реабилитации болезней системы кровообращения к сотрудничеству в рамках независимого слепого рецензирования статей журнала.

Обращаться на почту редакции avtor@kemcardio.ru

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Приглашаем пройти обучение в НИИ КПССЗ на циклах профессиональной переподготовки и непрерывного медицинского и фармацевтического образования по специальностям «кардиология», «рентгенология», «организация здравоохранения и общественное здоровье», «анестезиология и реаниматология», «клиническая лабораторная диагностика», «рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение», «сердечно-сосудистая хирургия», «трансфузиология» и «функциональная диагностика» с курсом клинической эхокардиографии.

Начните подготовку в периодической аккредитации уже сейчас – подайте заявку на обучение через личный кабинет на Портале НМО. Мы реализуем программы объемом от 18 до 72 ЗЕТ.

Расписание циклов также доступно на сайте НИИ КПССЗ (qr-код)

Подробная информация по телефону +7 (3842) 34-53-89





МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

КОМПЛЕКСНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

21–22 ИЮНЯ 2021 ГОДА | КЕМЕРОВО

КАРДИОЛОГИЯ | ПАТОФИЗИОЛОГИЯ |
РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ |
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ |
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ |
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ | ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА |
СЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО

ЛЕКЦИИ | ПЛЕНАРНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ | НАУЧНЫЕ СИМПОЗИУМЫ
| СЕКЦИОННЫЕ ЗАСЕДАНИЯ |
МОДЕРИРУЕМЫЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ ПОСТЕРНЫЕ СЕССИИ |
КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ | **ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ**

**Документация по данному учебному мероприятию будет представлена
в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО**



**СОСНОВЫЙ БУЛЬВАР, 6 | КУЗБАССКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛ 18 КОРПУСА**

РЕГИСТРАЦИЯ И БОЛЕЕ ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ events.kemcardio.ru/event/55

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас к сотрудничеству. Вы можете разместить информацию о деятельности Вашей компании на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

По вопросам размещения рекламы обращаться к Сыренковой Валерии Олеговне по телефону +7 (3842) 34-53-89 или e-mail: sirevo@kemcardio.ru

ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 165 x 260 мм (A4)	12 000	24 000
1/2	6 000	12 000
1/4	3 000	6 000
1/8	1 500	3 000
1/16	800	1 500
Текстовая реклама	120 руб. за 1 кв. см	
Научная статья - 1 страница	6 000	8 500

Скидки: 2 публикации — 5%, 4 публикации — 10%, 6 публикаций — 15%

Денежные средства перечислять на расчетный счет:

КООО «Кузбасское научное общество кардиологов»

ИНН 4205069956

КПП 420501001

БИК 045004725

Р/с 40703810032350000033

Филиал ПАО «УРАЛСИБ» в г. Кемерово

К/с 30101810400000000725

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, дом 6



journal_kpssz



edit.office



nii-kpssz.com

Подписано в печать 08.12.2020 г. Дата выхода в свет: 17.12.2020 г. Формат 62 x 94/8.
Бумага мелованная матовая. Усл. печ. л. 19.5. Тираж 1 000 экз. Заказ № 42012. Цена свободная.

Адрес редакции и издателя: 650002, Кемеровская обл., Кемерово, Сосновый бульвар, 6,
тел. (3842) 34-53-89, email: avtor@kemcardio.ru (главный редактор Л.С. Барбараш)

Адрес типографии ООО «Издательский Дом «ВОЯЖ»: 630048, Новосибирск,
ул. Немировича-Данченко, 104, тел. (383) 314-19-40