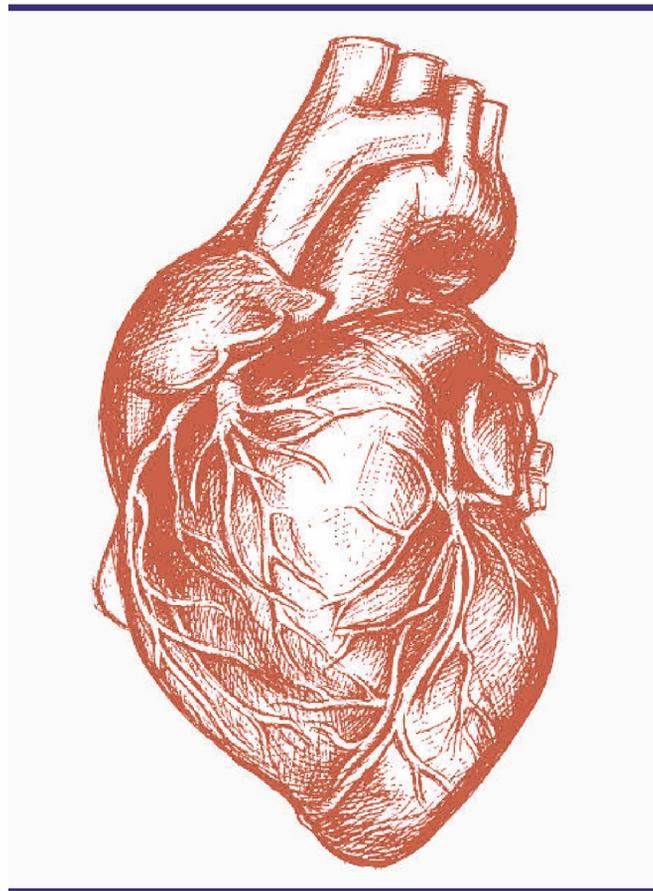




Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

академик 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. Алякян (Москва, РФ)	д-р мед. наук С. А. Макаров (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. О. Ю. Александрова (Москва, РФ)	д-р мед. наук С. Е. Мамчур (Кемерово, РФ)
академик РАН Л. И. Афтанас (Новосибирск, РФ)	д-р мед. наук, проф. Л. Н. Маслов (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. С. А. Бернс (Кемерово, Москва, РФ)	академик РАН С. В. Попов (Томск, РФ)
академик РАН С. А. Бойцов (Москва, РФ)	академик РАН В. П. Пузырев (Томск, РФ)
академик РАН М. И. Воевода (Новосибирск, РФ)	д-р мед. наук, проф. В. А. Руднов (Екатеринбург, РФ)
д-р мед. наук В. И. Ганюков (Кемерово, РФ)	д-р мед. наук, проф. А. Б. Салмина (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. А. Гарганеева (Томск, РФ)	д-р мед. наук, проф. И. В. Самородская (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. И. Грицан (Красноярск, РФ)	д-р мед. наук, проф. И. И. Староверов (Москва, РФ)
д-р мед. наук О. В. Груздева (Кемерово, РФ)	д-р мед. наук А. Н. Сумин (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. М. Давидович (Хабаровск, РФ)	д-р мед. наук Р. С. Тарасов (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук С. В. Иванов (Кемерово, РФ)	д-р мед. наук, проф. А. Т. Тепляков (Томск, РФ)
академик РАН Р. С. Карпов (Томск, РФ)	академик РАН И. Е. Чазова (Москва, РФ)
д-р мед. наук В. В. Кашталап (Кемерово, РФ)	чл.-корр. РАН А. М. Чернявский (Новосибирск, РФ)
чл.-корр. РАН М. Ю. Киров (Архангельск, РФ)	д-р мед. наук, проф. Г. А. Чумакова (Барнаул, РФ)
д-р мед. наук О. В. Корпачева (Омск, РФ)	д-р мед. наук, проф. С. П. Чумакова (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Е. Д. Космачева (Краснодар, РФ)	д-р мед. наук, проф. Е. Ю. Шерстобоев (Томск, РФ)
д-р биол. наук Ю. А. Кудрявцева (Кемерово, РФ)	д-р мед. наук, проф. В. М. Шипулин (Томск, РФ)
чл.-корр. РАН В. В. Ломиворотов (Новосибирск, РФ)	академик РАН Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, РФ)
чл.-корр. РАН Ю. Б. Лишманов (Томск, 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. Виджейрагхаван (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: 3.1.20. Кардиология, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, 3.1.18. Внутренние болезни. Индексируется в международной библиографической и реферативной базе данных Scopus.

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 «Урал-пресс»: 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 academician 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 Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF) |
| PhD, Prof. O. Yu. Aleksandrova (Moscow, RF) | RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF) |
| RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF) | RAS cor. member V. V. Lomivorotov (Novosibirsk, RF) |
| PhD., Prof. S. A. Berns (Kemerovo, Moscow, RF) | PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF) |
| RAS academician S. A. Boytsov (Moscow, RF) | PhD S. E. Mamchur (Kemerovo, RF) |
| RAS academician I. E. Chazova (Moscow, RF) | PhD, Prof. L. N. Maslov (Tomsk, RF) |
| RAS cor. member A. M. Chernyavsky (Novosibirsk, RF) | RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF) |
| PhD, Prof. G. A. Chumakova (Barnaul, RF) | RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF) |
| PhD, Prof. S. P. Chumakova (Tomsk, RF) | PhD, Prof. V. A. Rudnov (Yekaterinburg, RF) |
| PhD, Prof. I. M. Davidovich (Khabarovsk, RF) | PhD, Prof. A. B. Salmina (Moscow, RF) |
| PhD V. I. Ganyukov (Kemerovo, RF) | PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF) |
| PhD, Prof. A. A. Garganeeva (Tomsk, RF) | PhD, Prof. E. Yu. Sherstoboev (Tomsk, RF) |
| PhD, Prof. A. I. Grican (Krasnoyarsk, RF) | PhD, Prof. V. M. Shipulin (Tomsk, RF) |
| PhD O. V. Gruzdeva (Kemerovo, RF) | RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF) |
| PhD S. V. Ivanov (Kemerovo, RF) | PhD D. L. Shukevich (Kemerovo, RF) |
| RAS academician R. S. Karpov (Tomsk, RF) | PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF) |
| PhD. V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF) | PhD A. N. Sumin (Kemerovo, RF) |
| RAS cor. member M. Yu. Kirov (Arkhangelsk, RF) | PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF) |
| PhD O. V. Korpacheva (Omsk, RF) | PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF) |
| PhD., Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, 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: 3.1.20 Cardiology, 3.1.15 Cardiovascular Surgery, 3.1.18 Internal diseases. Indexed in the international bibliographic and abstract database Scopus.

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 «Ural-press» – 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			
А.С. Максимова, В.Е. Синицын, В.Ю. Усов Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в ранней оценке атеросклеротического поражения стенки брюшной аорты и общих подвздошных артерий	8	A.S. Maksimova, V.E. Sinitsyn, V.Yu. Usov Contrast enhanced magnetic resonance imaging in early assessment of atherosclerotic lesion of abdominal aortic wall and common iliac arteries	
И.О. Гражданкин, В.И. Байструков, Е.И. Кретов, А.А. Прохорихин, А.М. Чернявский Влияние полиморфизмов гена <i>CYP2C19</i> на клинические исходы пациентов с инфарктом миокарда в течение 12-месячного периода наблюдения	17	I.O. Grazhdankin, V.I. Baystrukov, E.I. Kretov, A.A. Prokhorikhin, A.M. Chernyavsky Impact of <i>CYP2C19</i> gene polymorphisms on clinical outcomes in patients with myocardial infarction during 12-month follow-up	
Г.Н. Антипов, А.С. Постол, С.Н. Котов, М.О. Макарова, Ю.А. Шнейдер Оценка сократимости и ремоделирования предсердий после процедуры «Лабиринт-3» при сочетанных вмешательствах на сердце	29	G.N. Antipov, A.S. Postol, S.N. Kotov, M.O. Makarova, Yu.A. Schneider Evaluation of atrial contractility and remodeling after the Maze-3 procedure with combined heart interventions	
Е.О. Налесник, А.Н. Репин Оценка риска отдаленных смертельных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хроническим коронарным синдромом после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда	40	E.O. Nalesnik, A.N. Repin Risk assessment of remotely fatal cardiovascular events after elective percutaneous coronary intervention	
Н.К. Брель, О.В. Груздева, А.Н. Коков, В.Л. Масенко, Е.В. Белик, Ю.А. Дылева, Р.С. Тарасов, А.А. Кузьмина, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш Взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца	51	N.K. Brel, O.V. Gruzdeva, A.N. Kokov, V.L. Masenko, E.V. Belik, Yu.A. Dyleva, R.S. Tarasov, A.A. Kuzmina, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash Relationship of coronary calcinosis and local fat deposits in patients with coronary artery disease	
С.А. Округин, А.Н. Репин Рецидивирующий инфаркт миокарда: клинико-анамнестические и эпидемиологические аспекты	64	S.A. Okrugin, A.N. Repin Recurrent myocardial infarction: clinical, anamnestic and epidemiological aspects	
КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE			
А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, Е.В. Гракова, К.В. Копьева, Е.Т. Бобылева, Е.Н. Березикова, А.А. Попова, Е.Н. Самсонова Прогностическое значение матриксных металлопротеиназ у пациентов с антрациклининдуцированной сердечной недостаточностью	72	A.T. Teplyakov, S.N. Shilov, E.V. Grakova, K.V. Kopeva, E.T. Bobyleva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, E.N. Samsonova Prognostic value of matrix metalloproteinases in patients with anthracycline-induced heart failure	
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY			
С.П. Чумакова, О.И. Уразова, О.А. Денисенко, Д.А. Погонченкова, В.М. Шипулин, А.С. Пряхин, К.В. Невская, М.В. Гладковская Моноциты крови в поддержании баланса деструктивных и репаративных процессов в сосудистой эндотелии при ишемической кардиомиопатии	84	S.P. Chumakova, O.I. Urazova, O.A. Denisenko, D.A. Pogonchenkova, V.M. Shipulin, A.S. Pryakhin, K.V. Nevskaya, M.V. Gladkovskaya Blood monocytes in maintaining the balance of vascular endothelial injury and repair process in ischemic cardiomyopathy	
Д.К. Шишкова, А.В. Синицкая, М.Ю. Синицкий, В.Г. Матвеева, Е.А. Великанова, В.Е. Маркова, А.Г. Кутихин Случай спонтанного эндотелиально-мезенхимального перехода в культуре первичных эндотелиальных клеток пупочной вены человека	97	D.K. Shishkova, A.V. Sinitskaya, M.Yu. Sinitsky, V.G. Matveeva, E.A. Velikanova, V.E. Markova, A.G. Kutikhin Spontaneous endothelial-to-mesenchymal transition in human primary umbilical vein endothelial cells	
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH			
А.А. Калининская, А.В. Лазарев, А.М. Алленов, М.Д. Мереккина Совершенствование организационных форм профилактической работы с населением в условиях мегаполиса	115	A.A. Kalininskaya, A.V. Lazarev, A.M. Allenov, M.D. Merekina Improvement of organizational forms of preventive work with the population in the conditions of the megapolis	
Е.В. Акимова, М.И. Бессонова, В.В. Гафаров, М.М. Каюмова, Е.И. Гакова, А.М. Акимов Параметры субъективно-объективного показателя здоровья среди женщин открытой городской популяции	125	E.V. Akimova, M.I. Bessonova, V.V. Gafarov, M.M. Kayumova, E.I. Gakova, A.M. Akimov Parameters of the subjective-objective indicator health among women of open urban population	

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / INTENSIVE CARE	
Н.В. Прасолов, Е.М. Шулутко, А.Э. Васильев, Д.Г. Гительзон Роль сугаммадекса при эндоваскулярных вмешательствах на сосудах головного мозга	134 N.V. Prasolov, E.M. Shulutko, A.E. Vasiliev, D.G. Gitelson The role of sugammadex in endovascular interventions on cerebral vessels
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY	
П.С. Онищенко, К.Ю. Клышников, Е.А. Овчаренко, А.Н. Стасев, А.Н. Коков, Н.К. Брель, А.В. Евтушенко, Л.С. Барбараш Неинвазивный метод анализа функционирования <i>in vivo</i> бескаркасного протеза клапана сердца «TiAra»	143 P.S. Onishchenko, K.Yu. Klyshnikov, E.A. Ovcharenko, A.N. Stasev, A.N. Kokov, N.K. Brel, A.V. Yevtushenko, L.S. Barbarash Non-invasive methods of <i>in vivo</i> functioning analysis frameless heart valve prosthesis "TiAra"
ОНЛАЙН / ONLINE	
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL STUDIES	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY	
П.А. Шущпанников, И.К. Халивопуло, И.Ф. Шабаяев, И.Н. Сизова, Р.С. Тарасов Минимально инвазивная хирургическая и эндоваскулярная коррекция дефекта межпредсердной перегородки у детей различного возраста	152 P.A. Shushpannikov, I.K. Halivopulo, I.F. Shabaev, I.N. Sizova, R.S. Tarasov Minimally invasive and endovascular closure of atrial septal defect in children of different ages
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY	
Л.А. Богданов, Е.А. Великанова, А.Ю. Канонькина, А.В. Фролов, Д.К. Шишкова, А.И. Лазебная, А.Г. Кутихин Сократительные белки сосудистых гладкомышечных клеток – универсальные маркеры сосудов микроциркуляторного русла	162 L.A. Bogdanov, E.A. Velikanova, A.Yu. Kanonykina, A.V. Frolov, D.K. Shishkova, A.I. Lazebnaya, A.G. Kutikhin Vascular smooth muscle cell contractile proteins as universal markers of vessels of microcirculatory bed
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH	
А.Н. Попсуйко, Я.В. Данильченко, Д.В. Килижекова, Е.А. Бацина, Д.В. Карась, Г.В. Артамонова Нежелательные события в системе обеспечения безопасности медицинской деятельности: смысловое содержание и инструменты управления	177 A.N. Popsuyko, Ya.V. Danilchenko, D.V. Kilizhekova, E.A. Batsina, D.V. Karas, G.V. Artamonova Adverse events in health and safety management in healthcare: meaning and management tools
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР / REVIEW	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY	
Д.У. Малаев, Н.И. Грачев, Д.А. Редькин Эндоваскулярные методы лечения ишемического инсульта	188 D.U. Malaev, N.I. Grachev, D.A. Redkin Endovascular treatments for ischemic stroke
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ / CASE STUDY	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY	
А.О. Поворозный, Е.А. Захарьян, П.Е. Максимова, Д.Т. Керемов, О.А. Казанцева Клинический случай аномального отхождения левой коронарной артерии от ствола легочной артерии (синдром Бланда – Уайта – Гарланда) у взрослой пациентки	199 A.O. Povoroznyi, E.A. Zakharyan, P.E. Maksimova, D.T. Keremov, O.A. Kazanceva A clinical case of an anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (Bland-White-Garland syndrome) in an adult patient

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Последние годы стали успешными для большинства исследовательских направлений в области фундаментальных медицинских наук. Не исключение и науки о системе кровообращения – эпидемиология, патофизиология, кардиология, сердечно-сосудистая хирургия, анестезиология и реаниматология. Исследованиям, которые закладывают основы или вносят существенный вклад в обеспечение технологического суверенитета Российской Федерации в указанных областях, и посвящен третий номер журнала.

Несмотря на неисчислимые фундаментальные и клинические исследования, атеросклероз в различных проявлениях продолжает занимать уверенное первое место среди причин смертности. Ранняя оценка атеросклеротического поражения служит одной из главных составляющих успешной борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эффективности современного метода визуализации периферического атеросклероза – магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастным усилением – посвящена статья томских и московских коллег.

Наиболее частым клиническим последствием атеросклероза, как известно, является инфаркт миокарда. Эта грозная патология освещена сразу несколькими авторскими коллективами – НИИ кардиологии Томского НИМЦ, НМИЦ им. В.А. Алмазова и НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, при этом почти все эти работы направлены на оценку неблагоприятных исходов и путей их предотвращения в отдаленном периоде. Обращает на себя внимание статья о взаимосвязи кальциноза коронарных артерий и молекулярных профилей эпикардального, перикоронарного и подкожного жировых депо, выполненная одним из ведущих кемеровских коллективов. Несомненно, следует отметить работы томской школы патофизиологов, подчеркивающие важность ремоделирования сердца при антрациклиновой химиотерапии и взаимодействия циркулирующих в крови моноцитов с эндотелиальными клетками в контексте ишемической кардиомиопатии. Не отстают и специалисты Кузбасского кардиоцентра, наконец завершившие фундаментальные работы по изучению гетерогенности артериальных и венозных эндотелиальных клеток, а также определившие «молекулярные отпечатки» одного из основных процессов, сопровождающих дисфункцию эндотелия, – эндотелиально-мезенхимального перехода.

Ключевыми для данного номера являются статьи по организации здравоохранения, содержащие аналитически обоснованные предложения по улучшению профилактики болезней системы кровообращения в условиях мегаполиса, акцентирующие внимание на аспектах женского здоровья среди городского населения в условиях демографического кризиса, а



также излагающие современную концепцию управления нежелательными событиями в медицинских организациях.

Специализация НИИ КПССЗ заставляет с исключительным вниманием относиться к статьям по сердечно-сосудистой хирургии. Так, в данном номере мы публикуем анализ миниинвазивной хирургической и эндоваскулярной коррекции межпредсердной перегородки у детей, исследование по оценке роли антидота миорелаксантов сугаммадекса при эндоваскулярных вмешательствах на сосудах головного мозга, анализ влияния процедуры «Лабиринт-3» на сократимость и ремоделирование предсердий при сочетанных вмешательствах на сердце, а также описание неинвазивного метода функционирования новейшей модели бескаркасного биопротеза клапана сердца. Помимо оригинальных исследований стоит обратить внимание на обзорную статью по крайне актуальному аспекту современной сосудистой хирургии – эндоваскулярным методам лечения ишемического инсульта. Завершает номер описание редкого клинического случая – аномального отхождения левой коронарной артерии от ствола легочной артерии у взрослой пациентки.

Уверен, номер будет интересен широкому кругу специалистов, занимающихся проблематикой болезни системы кровообращения.

В этом году юбилей отмечает выдающийся советский и российский ученый, основатель сибирской школы кардиологии академик РАН Р.С. Карпов. К поздравлениям Ростислава Сергеевича присоединяется и наш журнал!

Главный редактор академик РАН
Л.С. Барбараш

Ростислав Сергеевич Карпов: к 85-летию со дня рождения

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Ростислав Сергеевич Карпов родился 8 сентября 1937 г. в Томске. В 1960 г. успешно окончил Томский медицинский институт (ныне – Сибирский государственный медицинский университет) по специальности «лечебное дело». Прошел профессиональный путь от ординатора (1962 г.) до заведующего кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии (с 1979 по 2018 г.) Сибирского государственного медицинского университета и директора НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН (1985–2015 гг.). С 30 июня 2015 г. работает в должности научного руководителя НИИ кардиологии Томского НИМЦ, с 2016 г. – руководитель научного направления Томского НИМЦ.

Ростислав Сергеевич Карпов – крупный отечественный ученый, терапевт, кардиолог, получивший заслуженное признание как в России, так и за рубежом. За его плечами достойная школа жизни, богатый опыт медицинской и научно-педагогической деятельности – более 60 лет служения добру, пациентам, ученикам и коллегам. С именем академика РАН Р.С. Карпова связано становление и развитие кардиологической службы в Сибири. При его непосредственном участии в 1980 г. в Томске открыт Сибирский филиал Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (сегодня – НИИ кардиологии Томского НИМЦ), который под руководством Р.С. Карпова (1985–2015 гг.) стал крупнейшим на востоке страны научно-исследовательским, клиническим и образовательным комплексом с подразделением в Тюмени, на протяжении 36 лет выполнявшим функции головного учреждения по кардиологии в Сибири и на Дальнем Востоке.

Приоритетными направлениями в научно-организационной деятельности Ростислава Сергеевича являлись внедрение в регионе современных технологий профилактики, диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, совершенствование оказания специализированной кардиологической помощи рассредоточено проживавшему населению. По инициативе Р.С. Карпова в Томске открыт первый за Уралом кардиологический диспансер мощностью 40 тысяч посещений в год. Под его руководством впервые в России разработана и внедрена в практическое здравоохранение Томской области мобильная автоматизированная система оказания кардиологической помощи в условиях рассредоточено проживавшего населения. С целью развития инновационных технологий на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца в 1998 г. создан Сибирский федеральный аритмологический центр, который за годы функционирования по праву признан ведущим региональным центром по аритмологии, во многом определившим прогресс в лечении сложных аритмий у населения Сибири и Дальнего Востока. В 2010 г. при



активной поддержке Р.С. Карпова на базе отделения детской кардиологии организована инновационная структура «Центр детского сердца» с целью обеспечения доступности современной высокотехнологичной медицинской помощи детям и подросткам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По спектру выполняемых вмешательств и результатам лечения Центр детского сердца признан одним из ведущих медицинских учреждений России. Институт, который академик РАН Р.С. Карпов возглавлял в течение 30 лет, представляет собой уникальный сердечно-сосудистый кластер, позволяющий решать актуальные проблемы по профилям «кардиология» и «сердечно-сосудистая хирургия». НИИ кардиологии Томского НИМЦ входит в пятерку ведущих федеральных медицинских учреждений, участвующих в оказании высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации.

В 2016 г. Р.С. Карпов выступил одним из инициаторов объединения шести томских научно-исследовательских медицинских институтов (кардиологии, онкологии, медицинской генетики, психиатрии, фармакологии и регенеративной медицины, акушерства, гинекологии и перинатологии) в единый Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, который за 5 лет стал крупнейшей научной медицинской организацией страны, занимающей первое место в рейтинге среди организаций Министерства образования и науки по направлению «Клиническая медицина».

Ростислав Сергеевич внес значимый вклад в развитие медицинской науки, в том числе кардиоревматологического направления. Им предложен новый комплексный клиничко-иммунологический и морфологический подход к диагностике активности ревматического процесса с использованием компьютерной обработки данных. Это позволило оптимизировать диагностику активности ревматического процесса с принципиально новых позиций, что имело большое практическое значение в ранней диагностике ревматизма и его рецидивов. Результаты научных исследований Р.С. Карпова содействовали развитию современных представлений о патогенезе

ревматизма как иммунологически опосредованного заболевания. Ростиславом Сергеевичем изучены и описаны особенности клинических проявлений активности ревматического процесса в различные периоды заболевания, что также имело научную и практическую ценность. Совместно с академиком РАМН В.В. Пекарским им организована одна из первых в России система преемственности терапевтического ведения и хирургического лечения пациентов с ревматическими пороками сердца.

Профессор Р.С. Карпов был организатором и первым деканом факультета усовершенствования специалистов при Томском медицинском институте (1979 г.), что имело принципиально важное значение для профессиональной подготовки врачей региона. Являясь блестящим лектором, он активно участвовал в педагогическом процессе. По инициативе и при непосредственном участии Ростислава Сергеевича созданы лаборатории функциональной и иммунологической диагностики, которые в последующем стали межклиническими, что способствовало внедрению новых технологий диагностики в практическое здравоохранение. Результатом научной, педагогической и практической деятельности Р.С. Карпова в период активной курации ревматологической службы Томской области стало снижение показателей заболеваемости, инвалидизации и смертности больных ревматологического профиля.

Хорошо известны работы академика Р.С. Карпова в соавторстве с профессором В.М. Яковлевым и другими коллегами, посвященные проявлениям наследственного несовершенства развития соединительной ткани, дисплазии сердца – подходам к диагностике и оценке прогноза. Особое внимание ученых было уделено нарушениям развития соединительной ткани клапанных и подклапанных структур и фиброзного каркаса сердца в целом, которые определяют степень выраженности структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования левого желудочка.

Более 30 лет научной и клинической деятельности Ростислав Сергеевич посвятил исследованию такой актуальной проблемы современной медицины, как атеросклероз и хроническая ишемическая болезнь сердца, которые лежат в основе современной «эпидемии» сердечно-сосудистых заболеваний. Под его руководством в рамках этой тематики сформирован профессиональный коллектив ученых и врачей, работы которых признаны в России и за рубежом. Они успешно решают приоритетные задачи диагностики, лечения и профилактики хронической ишемической болезни сердца, дислипотеидемий, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, кардиомиопатий, опираясь на современные достижения медицинской науки и практики.

Фундаментальные научные исследования Р.С. Карпова и его учеников посвящены патогенетическим, патофизиологическим, диагностическим и

терапевтическим аспектам сочетанного атеросклероза, в том числе при одновременном поражении коронарных и экстрацеребральных артерий. Особое внимание уделено изучению кровоснабжения сердца и головного мозга, механизмам регуляции системного, коронарного и церебрального кровообращения, вопросам визуализации поражения коронарных и каротидных артерий, методам функциональной оценки коронарного, миокардиального и цереброваскулярного резервов, а также вопросам лечения сочетанной коронарной и цереброваскулярной недостаточности.

Приоритетный характер носят работы, посвященные вопросам физиологии деятельности сердца и органов дыхания с позиции функциональных взаимоотношений в единой кардиореспираторной системе. Важное значение имели изучение клинико-физиологических особенностей и диагностика патологических сдвигов в системе транспорта кислорода при дисфункциях сердца и легких. Рассмотрены варианты адаптации функциональных систем организма и развития ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких в условиях Севера; предложены подходы к лечению сочетанных форм ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких у жителей высоких широт.

Р.С. Карповым создана терапевтическая и кардиологическая научная школа. В его научных трудах отражены наиболее значимые этапы в решении ведущих проблем современной медицинской науки и здравоохранения. Основные направления научных исследований – ревматология, кардиология, клиническая фармакология, клиническая и популяционная эпидемиология, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, общественное здоровье и здравоохранение. Ростислав Сергеевич – автор более тысячи научных трудов, в том числе 38 монографий, 43 патентов на изобретения. Под руководством ученого выполнено и защищено 42 докторских и 81 кандидатская диссертации. Ученики Ростислава Сергеевича успешно трудятся на поприще терапии, кардиологии, ревматологии и клинической кардиологии более чем в 40 ведущих организациях страны и мира.

За выдающиеся заслуги Р.С. Карпов награжден многочисленными государственными и общественными наградами.

Вся жизнь Ростислава Сергеевича посвящена истинному служению пациентам, ученикам, коллегам. Яркая и творческая личность, Ростислав Сергеевич на всех занимаемых постах являл собой пример активной жизненной позиции, самоотдачи, целеустремленности, высокой ответственности, преданности выбранному делу, любви к людям. Р.С. Карпов и сегодня остается в рабочем строю, щедро делясь с окружающими мудростью, бесценным человеческим и профессиональным опытом.



УДК 616.[136+137]-004.6

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-8-16

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В РАННЕЙ ОЦЕНКЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СТЕНКИ БРЮШНОЙ АОРТЫ И ОБЩИХ ПОДВЗДОШНЫХ АРТЕРИЙ

А.С. Максимова¹, В.Е. Сеницын², В.Ю. Усов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, ул. Киевская 111а, Томск, Российская Федерация, 634012;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Ленинские горы, 1, Москва, Российская Федерация, 119991

Основные положения

- Изучена картина ранних атеросклеротических изменений стенки брюшной аорты и общих подвздошных артерий у пациентов без клинических проявлений атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей по данным магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением. Представлен способ количественной характеристики накопления контраста парамагнетика в стенке брюшной аорты и общих подвздошных артерий.

Цель

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с парамагнитным контрастным усилением изучить картину раннего атеросклеротического поражения стенки брюшной аорты и общих подвздошных артерий у пациентов без клинических проявлений критического атеросклеротического стенозирования артерий нижних конечностей.

Материалы и методы

В данное ретроспективное исследование вошли 36 пациентов (46,3±6,7 года), проходивших МРТ поясничного отдела позвоночника с парамагнитным контрастным усилением для выяснения причин внезапно возникающих болей в области пояснично-крестцового отдела и подтверждения или исключения дегенеративно-дистрофических изменений. У больных, включенных в группу исследования, не отмечено признаков стенозирующего атеросклероза нижних конечностей, однако впоследствии, спустя 2,5 и 4 года после проведения МРТ, у двух обследованных развились эпизоды острой ишемии нижних конечностей, потребовавшие ангиохирургических вмешательств. На момент исследования у обоих пациентов зарегистрирован более высокий уровень С-реактивного белка в крови (6,3 мг/л и 5,9 мг/л, у остальных – <4,2 мг/л). МРТ состояла из Т2- и Т1- взвешенных спин-эхо изображений (Т2-ВИ и Т1-ВИ) в аксиальной и сагиттальной проекциях, до и через 10–15 мин после введения контрастного препарата. Рассчитан индекс усиления (ИУ) Т1-ВИ как отношение интенсивностей области стенки аорты и подвздошных артерий на постконтрастном и исходном изображениях в аксиальной проекции: ИУ = интенсивность Т1-ВИ (контраст) / интенсивность Т1-ВИ (исходное).

Результаты

В зависимости от величин ИУ брюшной аорты при парамагнитном контрастном усилении все пациенты разделены на три группы: группа 1 (n = 11, ИУ ≤1,05); группа 2 (n = 16, 1,05 <ИУ ≤ 1,15); группа 3 (n = 9, ИУ >1,15). ИУ стенки аорты в трех выделенных группах составил 1,03 (1,01; 1,03), 1,10 (1,09; 1,15) и 1,36 (1,16; 1,40) соответственно (p<0,001). Толщина стенки брюшной аорты прогрессивно возрастала от первой к третьей группе, при этом статистически значимые различия выявлены только между первой и третьей, второй и третьей группами исследования (p<0,001). Различий в толщине стенки общих подвздошных артерий и диаметре всех исследованных сосудов у представителей трех групп не выявлено. У двух участников третьей группы впоследствии диагностированы эпизоды ишемического поражения нижних конечностей.

Заключение

При проведении МРТ-исследований с парамагнитным контрастным усилением, охватывающих область нисходящей аорты, следует оценивать состояние стенки

Для корреспонденции: Александра Сергеевна Максимова, asmaximova@yandex.ru; адрес: ул. Киевская 111а, Томск, Россия, 634012

Corresponding author: Alexandra S. Maksimova, asmaximova@yandex.ru; address: 111a, Kievskaya str., Tomsk, Russian Federation, 634012

брюшной аорты и отходящих от нее ветвей с расчетом ИУ T1-ВИ для анализа патологического неангиогенеза как важнейшего компонента атерогенеза.

Ключевые слова

Магнитно-резонансная томография • Парамагнитное контрастирование • Атеросклероз • Аорта • Общие подвздошные артерии

Поступила в редакцию: 09.04.2022; поступила после доработки: 21.06.2022; принята к печати: 07.07.2022

CONTRAST ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN EARLY ASSESSMENT OF ATHEROSCLEROTIC LESION OF ABDOMINAL AORTIC WALL AND COMMON ILIAC ARTERIES

A.S. Maksimova¹, V.E. Sinitsyn², V.Yu. Usov¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; ² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «M.V. Lomonosov Moscow State University», 1, Leninskie Gory, Moscow, Russian Federation, 119991

Highlights

• Early atherosclerotic changes in the abdominal aortic wall and common iliac arteries in patients without clinical manifestations of critical atherosclerotic stenosis of the lower extremity arteries were studied using contrast enhanced magnetic resonance imaging. A method for quantitative characterization of the accumulation of paramagnetic contrast in the abdominal aortic wall and common iliac arteries is presented.

Aim

To study the pattern of early atherosclerotic lesions of the abdominal aortic wall and common iliac arteries in patients without clinical manifestations of critical atherosclerotic stenosis of the lower extremity arteries using paramagnetic contrast enhancement (CE-) MRI.

Methods

The retrospective study included 36 patients (25 men, 11 women) who underwent MRI of the lumbar spine with CE, without signs of atherosclerosis of the lower extremities. Subsequently, 2.5 and 4 years after CE-MRI, two patients developed acute leg ischemia and required vascular surgeries. At the time of the study, both had higher levels of C-reactive protein in the blood (6.3 mg/L and 5.9 mg/L, while the other patients had <4.2 mg/L). MRI included T2 – and T1-weighted spin-echo scans (T2-w and T1-w) in the axial and sagittal planes, before and in 10-15 minutes after contrast injection. The index of enhancement (IE) of T1-w was calculated based on the ratio of mean intensities of the region of arterial wall over aorta and iliac arteries in CE-MRI and pre-contrast MRI: $IE = \frac{Int.T1-w_{CE}}{Int.T1-w_{pre-contrast}}$.

Results

Depending on the IE of the abdominal aortic wall in CE-MRI, patients were divided into three groups: group 1 (n = 11) with $IE \leq 1.05$; group 2 (n = 16) with $1.05 < IE \leq 1.15$; group 3 (n = 9) with $IE > 1.15$. The aortic IE in all three groups was 1,03 (1,01;1,03); 1,10 (1,09;1,15); 1,36 (1,16;1,40) respectively ($p < 0.001$). The thickness of the abdominal aortic wall progressively increased moving up the group 1, while statistically significant differences were found only between the groups 1 and 3, and the groups 2 and 3 ($p < 0.001$). There were no differences in the wall thickness of the common iliac arteries and the diameter of all vessels studied between the groups. Two patients from the group 3 later presented with acute limb ischemia.

Conclusion

The state of the abdominal aortic wall and common iliac arteries should be evaluated, and IE of T1-w should be calculated when performing CE-MRI examination of the area of the descending aorta to assess pathological neoangiogenesis as the most important component of atherogenesis.

Keywords

Magnetic resonance imaging • Paramagnetic enhancement • Atherosclerosis • Aorta • Common iliac arteries

Received: 09.04.2022; received in revised form: 21.06.2022; accepted: 07.07.2022

Список сокращений

ИУ – индекс усиления	T1-ВИ – T1-взвешенные изображения
MPT – магнитно-резонансная томография	T2-ВИ – T2-взвешенные изображения

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин смертности трудоспособного населения во всем мире, и в большинстве случаев основной причиной их развития служит атеросклероз [1]. Атеросклероз – системное заболевание, которое многие годы может не проявлять признаков и симптомов атеросклеротического сужения сосудов, но в конечном итоге у большинства пациентов манифестирует в виде неудовлетворительной перфузии органов (стенокардия, перемежающаяся хромота) либо острых, опасных для жизни состояний (инфаркт, инсульт). Именно поэтому ранняя диагностика и своевременно начатое лечение играют первостепенную роль. Кроме того, крайне важна возможность визуализировать стенку сосуда и оценить риск прогрессирования и формирования манифестных стадий болезни. Наиболее часто атеросклеротический процесс затрагивает сонные, коронарные, крупные периферические артерии, а также аорту [2].

Атеросклеротическое поражение аорты служит одним из ключевых факторов риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и может привести к серьезным осложнениям, таким как аневризма, расслоение, аортогенная эмболия. Несмотря на то что периферические артерии из-за их поверхностного расположения, протяженности и прямого хода идеальны для визуализации стенок сосудов, они до сих пор остаются недостаточно изученными. В качестве показателя скрининга для выявления обструкции периферических артерий применяют лодыжечно-плечевой индекс, который помогает объективно оценить кровоток в сосудах нижних конечностей, при этом данный тест не позволяет определить распространенность, степень и точную локализацию атеросклеротического поражения сосуда [3, 4]. В настоящее время внутрисосудистое ультразвуковое исследование является диагностическим стандартом количественной оценки атеросклеротических бляшек коронарных сосудов [5, 6], но высокая стоимость и инвазивность ограничивают использование этого метода для периферического кровообращения. На сегодняшний день в большинстве случаев для выявления атеросклеротического поражения используют методы оценки просвета артерий. Однако значительная часть артериальной стенки может быть поражена атеросклеротической бляшкой до того, как просвет будет нарушен. Таким образом, обширное атеросклеротическое поражение сосуда может быть недооценено

или полностью пропущено с помощью привычных способов оценки просвета сосуда, таких как катетерная рентгеновская, магнитно-резонансная или компьютерная томографическая ангиографии.

Возможным эффективным решением могла бы стать магнитно-резонансная томография (MPT) с использованием парамагнитных контрастных препаратов. MPT с контрастным усилением способна выявить неоваскуляризацию, потенциально улучшить дифференциацию компонентов и предоставить ценную информацию о нестабильности атеросклеротической бляшки *in vivo* [7–10]. Результаты MPT широко подтверждены гистологически, что свидетельствует об эффективности данного метода в изучении атеросклеротического поражения сосудов [11, 12]. Доказана эффективность MPT для оценки регресса бляшек аорты [1] и сонных артерий [13] после длительной терапии аторвастатином. Подтверждена способность MPT дифференцировать основные компоненты атеросклеротической бляшки, в том числе липидное ядро, включения кальция, кровоизлияние и наличие тромба. Кроме того, с помощью MPT можно точно и с хорошей воспроизводимостью измерять размеры артериальной стенки сосуда [14, 15]. MPT с высоким пространственным разрешением стала одним из наиболее многообещающих методов неинвазивного исследования атеросклеротических заболеваний крупных сосудов – аорты, сонных и периферических артерий.

Ценность MPT в том, что технология позволяет точно охарактеризовать состав бляшек с возможностью различить липидное ядро, фиброз, кальцификацию и внутрибляшечные кровоизлияния. Именно состав бляшки, а не степень стеноза определяет исход для пациента. Таким образом, MPT является надежным инструментом визуализации, позволяющим обнаружить атеросклеротическое поражение сосуда даже на ранней стадии заболевания и идентифицировать состав бляшек. В особенности это важно у больных с повышением циркулирующих маркеров воспаления, в частности С-реактивного белка [15]. Раннее обнаружение атеросклеротического поражения способствует первичной профилактике за счет изменения образа жизни, назначения своевременной лекарственной терапии, в частности у пациентов, входящих в группу риска по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Цель исследования – изучить картину ранних атеросклеротических изменений стенки брюшной аорты и общих подвздошных артерий по данным

МРТ с контрастным усилением у больных без клинических проявлений атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей.

Материалы и методы

В данное ретроспективное исследование включены 36 пациентов (средний возраст $46,3 \pm 6,7$ года), которым выполнена МРТ поясничного отдела позвоночника с парамагнитным контрастным усилением. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Все больные подписывали официальное информированное согласие.

Пациенты, включенные в данное исследование, поступали на обследование в отделение рентгеновских и томографических методов диагностики с направлением на МРТ поясничного отдела по-

звоночника с контрастированием для выяснения причин внезапно возникающих болей в области пояснично-крестцового отдела и подтверждения или исключения дегенеративно-дистрофических изменений.

Перед началом исследования в каждом случае проведен подробный опрос пациентов. Критерием включения в исследование стало отсутствие клинических признаков стенозирующего атеросклероза нижних конечностей по данным опроса (боли при ходьбе, повышенная утомляемость, онемения нижних конечностей). Критериями исключения были абсолютные либо относительные противопоказания к проведению МРТ (наличие искусственного водителя ритма, любые немедицинские или ферромагнитные металлические предметы, находящиеся в теле пациента, аллергические реакции

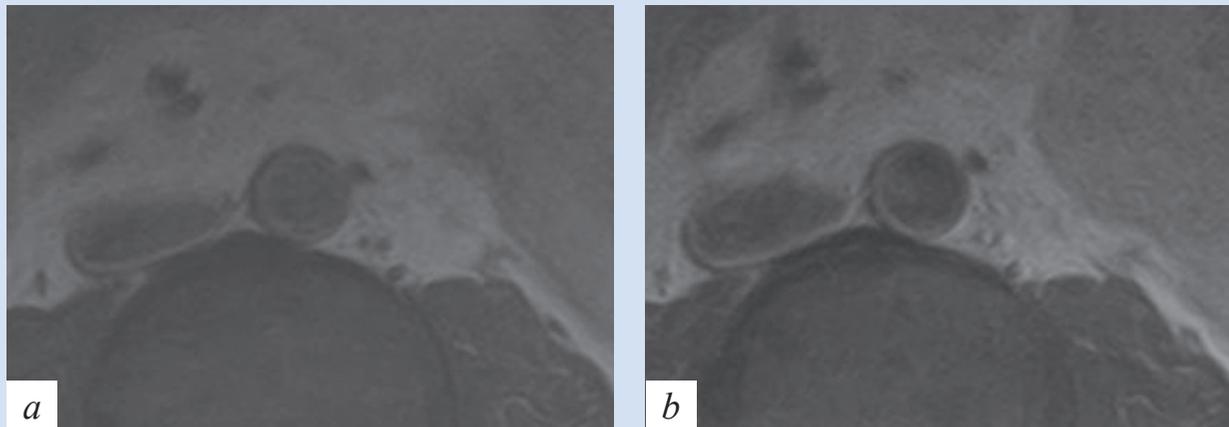


Рисунок 1. МРТ-исследование брюшной аорты с парамагнитным контрастным усилением в аксиальном расположении срезов (во время МРТ поясничного отдела позвоночника): *a* – исходное T1-взвешенное изображение; *b* – T1-взвешенное изображение после парамагнитного контрастного усиления

Примечание: индекс усиления – 1,09, диаметр аорты – 1,60 см, толщина стенки аорты – 2,25 мм.

Figure 1. MRI of the abdominal aorta with paramagnetic contrast enhancement, axial plane (during lumbar spine MRI). *a* – original T1-weighted image; *b* – T1-weighted image after paramagnetic contrast enhancement

Note: index of enhancement – 1,09, aortic diameter – 1,60 cm, aortic wall thickness – 2,25 mm.

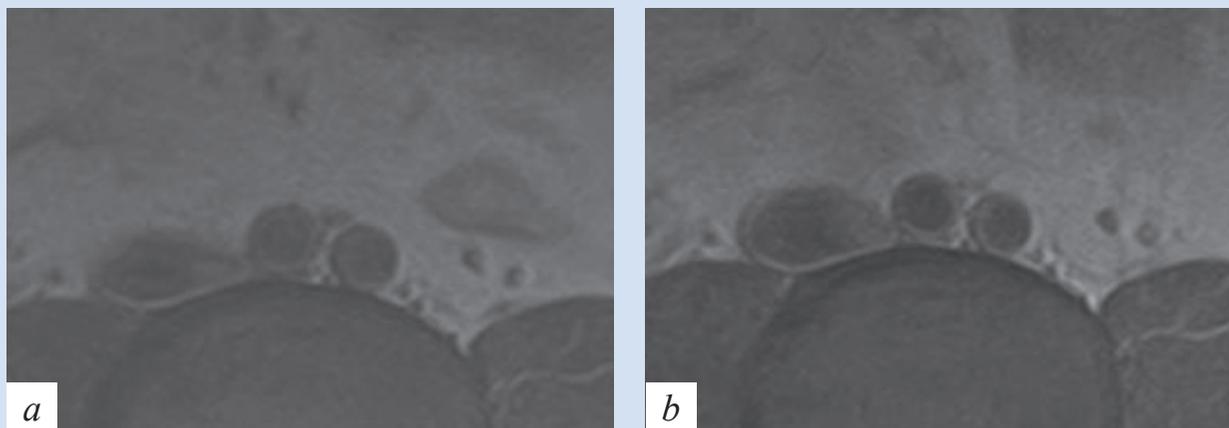


Рисунок 2. МРТ-исследование общих подвздошных артерий с парамагнитным контрастным усилением в аксиальном расположении срезов (во время и как часть МРТ поясничного отдела позвоночника): *a* – исходное T1-взвешенное изображение; *b* – T1-взвешенное изображение после парамагнитного контрастного усиления

Примечание: левая общая подвздошная артерия (индекс усиления – 1,08, диаметр – 1,05 см, толщина стенки – 2,02 мм); правая общая подвздошная артерия (индекс усиления – 1,06, диаметр – 1,02 см, толщина стенки – 1,84 мм).

Figure 2. MRI of common iliac arteries with paramagnetic contrast enhancement, axial plane (during lumbar spine MRI). *a* – original T1-weighted image; *b* – T1-weighted image after paramagnetic contrast enhancement

Note: left common iliac artery (index of enhancement – 1,08, diameter – 1,05 cm, aortic wall thickness – 2,02 mm); right common iliac artery (index of enhancement – 1,06, diameter – 1,02 cm, aortic wall thickness – 1,84 mm).

на контрастные парамагнитные препараты, клаустрофобия и т. д.)

У больных группы исследования не отмечено признаков стенозирующего атеросклероза нижних конечностей, однако впоследствии, спустя 2,5 и 4 года после МРТ, у двух лиц развились эпизоды острой ишемии ноги, потребовавшие ангиохирургических вмешательств. На момент исследования у обоих пациентов зарегистрирован более высокий уровень С-реактивного белка (6,3 и 5,9 мг/л, при уровне не более 4,2 мг/л у остальных участников), что было расценено как проявление воспалительного компонента дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника в момент обострения этой патологии.

МРТ состояла из T2- и T1-взвешенных спинэхо изображений (ВИ) в аксиальной и сагиттальной проекциях, до и через 10–15 мин после внутривенного введения контрастного препарата. В качестве парамагнитных контрастных препаратов использованы контрастные комплексы гадолиния в стандартной дозировке – 0,1 ммоль на кг массы тела пациента. На аксиальных срезах T1-ВИ оценены атеросклеротические изменения, значения интенсивности МРТ-сигнала до и после введения контрастного препарата, толщина стенки и диаметр исследуемых сосудов. Далее рассчитан индекс усиления (ИУ) T1-ВИ области стенки брюшной аорты и общих подвздошных артерий как отношение интенсивности постконтрастного и исходного T1-ВИ. Визуальная картина стенки сосудов исходно и при контрастном усилении представлена на рис. 1 и 2. Исследования проведены на МРТ Toshiba Titan Vantage 1,5 Тл (Toshiba Medical, Япония).

Статистический анализ

Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проведена с использованием критерия Шапиро – Уилка. Некоторые исследу-

дователи не рекомендуют применять параметрические методы (в том числе дисперсионный анализ), если объем каждой из групп составляет менее 30 наблюдений, даже если выборочные данные имеют нормальное распределение, так как это может привести к искажению результатов, поэтому нами принято решение использовать непараметрический критерий Краскела – Уоллиса для поиска зависимостей между группами. В случае обнаружения статистически значимых различий выполнен попарный анализ групп с помощью критерия Манна – Уитни, а полученная вероятность скорректирована поправкой Бонферрони. Все результаты представлены в виде Me (Q1, Q3), где Me – медиана, Q1, Q3 – нижний и верхний квартили соответственно. Уровень статистической значимости нулевой статистической гипотезы (p) принят равным 0,05. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программного пакета STATISTICA, version 10.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты

По результатам анализа полученных значений ИУ принято решение разделить всех пациентов на группы. Наиболее оптимальным и закономерным в данной поисковой работе оказалось деление на три группы по значению ИУ аорты: группа 1 (n = 11, ИУ ≤ 1,05); группа 2 (n = 16, 1,05 < ИУ ≤ 1,15); группа 3 (n = 9, ИУ > 1,15). Двое больных, у которых впоследствии, отдаленно, развились эпизоды острой ишемии ноги, принадлежали третьей группе с максимальным значением ИУ T1-ВИ. ИУ стенки аорты в первой группе составил 1,03 (1,01; 1,03), во второй – 1,10 (1,09; 1,15), в третьей – 1,36 (1,16; 1,40); между данными показателями обнаружены статистически достоверные различия (p < 0,001). Анализ толщины стенки брюшной аорты показал рост значения данного показателя от первой, 2,13 (2,11; 2,17) мм, к третьей, 2,62 (2,44; 2,78) мм, группе,

Показатели состояния брюшной аорты и общих подвздошных артерий в группах исследования с различными величинами индекса усиления при МРТ с парамагнитным контрастным усилением
Indicators of abdominal aorta and common iliac arteries by MRI with paramagnetic contrast enhancement in groups with different index of enhancement

Группа исследования / Study group	Брюшная аорта / Abdominal aorta			Левая общая подвздошная артерия / Left common iliac artery			Правая общая подвздошная артерия / Right common iliac artery		
	ИУ / IE	Диаметр, см / Diameter, cm	Толщина стенки, мм / Wall thickness, mm	ИУ / IE	Диаметр, см / Diameter, cm	Толщина стенки, мм / Wall thickness, mm	ИУ / IE	Диаметр, см / Diameter, cm	Толщина стенки, мм / Wall thickness, mm
Группа 1 / Group 1, n = 11	1,03 (1,01; 1,03)	1,67 (1,64; 1,84)	2,13 (2,11; 2,17)	1,01 (1,02; 1,06)	1,13 (1,08; 1,23)	1,89 (1,87; 1,93)	1,02 (1,0; 1,03)	1,06 (1,06; 1,14)	1,71 (1,5; 2,03)
Группа 2 / Group 2, n = 16	1,10 (1,09; 1,15)	1,72 (1,6; 2,01)	2,30 (2,24; 2,47)	1,12 (1,11; 1,14)	1,20 (1,05; 1,25)	1,67 (1,31; 2,32)	1,20 (1,06; 1,24)	1,08 (1,05; 1,15)	1,84 (1,47; 2,41)
Группа 3 / Group 3, n = 9	1,36 (1,16; 1,40)	1,60 (1,54; 1,66)	2,62 (2,44; 2,78)	1,16 (1,09; 1,24)	1,16 (1,06; 1,25)	1,59 (1,44; 1,83)	1,32 (1,16; 1,34)	1,02 (0,96; 1,14)	1,61 (1,26; 1,73)

Примечание: ИУ – индекс усиления T1-взвешенного изображения аорты.
Note: IE – index of enhancement of T1-weighted image of aorta.

при этом достоверность различий подтверждена только между первой и третьей, второй и третьей группами ($p < 0,001$); между первой и второй достоверных различий не обнаружено.

При расчете ИУ левой общей подвздошной артерии получены достоверные различия только между первой и третьей ($p < 0,001$) группами, значение ИУ в группах 1–3 составило 1,01 (1,02; 1,06), 1,12 (1,11; 1,14) и 1,16 (1,09; 1,24) соответственно ($p < 0,05$). С правой стороны в общей подвздошной артерии достоверные различия ИУ найдены только между первой и третьей группами ($p < 0,05$).

Достоверных различий по толщине стенки общих подвздошных артерий и диаметру всех исследуемых сосудов у представителей трех групп исследования не выявлено (таблица).

Обсуждение

Ранее показано, что на начальных стадиях атеросклероза реакция артериальной стенки на образование бляшек заключается в расширении «наружу», сохранении просвета и увеличении только внешнего диаметра – так называемое внешнее, или положительное ремоделирование артерий [16]. В действительности просвет, как правило, не уменьшается до тех пор, пока 40% площади, ограниченной внутренней эластичной пластиной, не будет занято атеросклеротической бляшкой. Именно поэтому своевременная диагностика, замедление прогрессирования заболевания, предотвращение развития серьезных осложнений крайне важны, особенно у бессимптомных пациентов.

Современные методы визуализации атеросклероза включают большой арсенал распространенных и в целом общедоступных инструментов диагностики (рентгеновская ангиография, ультразвуковое исследование, компьютерная томографическая ангиография, МРТ, однофотонная эмиссионная компьютерная, оптическая когерентная и позитронно-эмиссионная томографии). Эти способы могут быть использованы для обнаружения анатомических, физиологических и гемодинамических последствий атеросклеротического поражения сосудов, дополненных информацией о составе бляшек и общей тяжести заболевания. На сегодняшний день ультразвуковые методы исследования по-прежнему занимают первое место в клинической практике для диагностики стенозов сонных и периферических артерий не в последнюю очередь из-за их экономической эффективности, портативности, безвредности и неинвазивности, при этом для рутинной диагностики состояния стенки аорты их широко не используют [6]. Кроме этого, важную роль в диагностике атеросклероза играет мультиспиральная компьютерная томография, но для оценки воспалительных компонентов в атеросклеротически измененной стенке аорты ультра-

вуковые и рентгеновские методы в повседневной практике широко не применяют [1]. Идеальный метод мониторинга атеросклеротических поражений сосудов должен быть неинвазивным, точным, безопасным, хорошо воспроизводимым и способным визуализировать не только просвет, но и стенку сосуда. В настоящее время МРТ с парамагнитным контрастным усилением занимает лидирующее место в оценке атеросклеротического поражения сосудистой стенки и становится ведущей неинвазивной, точной и хорошо воспроизводимой методикой визуализации не только просвета, но и структуры бляшки с возможностью дифференциации ее компонентов [17–19]. МРТ с высоким пространственным разрешением в исследовании сосудистой стенки является мощным методом характеристики атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах (аорта, брахиоцефальные, коронарные, периферические, интракраниальные артерии) [20–22].

В представленной работе установлено, что нарастание интенсивности контрастного усиления стенки аорты уже на ранних стадиях сопровождается ее утолщением – начальным ремоделированием. В группе пациентов с наиболее выраженным контрастированием стенки спустя несколько лет отмечены эпизоды ишемии нижних конечностей. Атеросклероз артерий нижних конечностей развивается относительно медленнее, чем коронарный и атеросклероз сонных артерий. Показано, что при первичном обнаружении атеросклеротического поражения периферических артерий, например поверхностной бедренной артерии, как правило, выявляют атеросклероз коронарных артерий [23]. Как и большинство сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероз «молодеет» и очевидно, что атеросклеротическая бляшка или интенсивный патологический неангиогенез стенки артерий нижних конечностей указывают на общую предрасположенность к атеросклерозу и уязвимость к коронарной смерти и ишемическим периферическим катастрофам. Мы проанализировали атеросклеротическое поражение общих подвздошных артерий как наиболее доступных для визуализации при МРТ поясничного отдела позвоночника с парамагнитным контрастным усилением. Выявленная взаимосвязь поражения брюшной аорты, а также общих подвздошных артерий в очередной раз подтверждает теорию о генерализованном поражении сосудов при атеросклерозе.

Очевидно, что количественная характеристика накопления контраста парамагнетика в стенке аорты у пациентов, входящих в группу риска по атеросклерозу и возрасту, обоснована и необходима при проведении МРТ поясничного отдела позвоночника и других исследований этой области с парамагнитным контрастным усилением. Полученные в данном исследовании начальные результаты показывают,

что своевременная МР-диагностика атеросклеротического поражения аортальной стенки и стенки подвздошных артерий, назначение адекватного лечения, коррекция факторов риска будут способствовать снижению частоты серьезных осложнений и смертности от данной патологии.

Заключение

При проведении МРТ-исследований с парамагнитным контрастным усилением, охватывающих область нисходящей аорты, следует оценивать состояние стенки брюшной аорты, общих подвздошных артерий и рассчитывать индекс усиления T1-взвешенных изображений для оценки патологического неангиогенеза как важнейшего компонента атерогенеза. МРТ аортальной стенки и стенок крупных артериальных сосудов с парамагнитным контрастным усилением может выступать инстру-

ментом первичной визуализации атеросклеротического поражения и прогнозирования осложнений атеросклероза аорты. Кроме того, МРТ является высокоэффективным методом визуализации для мониторинга антиатеросклеротической терапии.

Конфликт интересов

А.С. Максимова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Е. Синицын заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Ю. Усов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование частично выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-15-00313) в части выполнения МРТ-исследований, обработки результатов, интерпретации данных и участия в написании рукописи (А.С.М.).

Информация об авторах

Максимова Александра Сергеевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4871-3283

Синицын Валентин Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5649-2193

Усов Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор старший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7352-6068

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Information Form

Maksimova Alexandra S., PhD, Researcher at the Department of Diagnostic Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical center of the Russian Academy of Sciences” (Tomsk NRMС), Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4871-3283

Sinitsyn Valentin E., PhD, Professor, Head of the Department of Diagnostic Radiology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «M.V. Lomonosov Moscow State University», Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5649-2193

Usov Vladimir Y., PhD, Professor, Senior Researcher in the Department of Diagnostic Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical center of the Russian Academy of Sciences” (Tomsk NRMС), Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7352-6068

Author Contribution Statement

MAS – significant 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

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

UVU – significant 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Corti R., Fuster V. Imaging of atherosclerosis: magnetic resonance imaging. *European Heart Journal*. 2011; 32(14):1709-1719. doi:10.1093/eurheartj/ehr068.
2. Zhang L., Zhang N., Wu J., Zhang L., Huang Y., Liu X., Chung Y.C. High resolution three dimensional intracranial arterial wall imaging at 3 T using T1 weighted SPACE. *Magn Reson Imaging*. 2015; 33(9):1026-1034. doi:10.1016/j.mri.2015.06.006.
3. Максимова А.С., Лишманов Ю.Б., Усов В.Ю. Роль магнитно-резонансной томографии в исследовании атеросклеротического поражения аорты. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2018; 8(4):184-193. doi:10.21569/2222-7415-2018-8-4-184-193.
4. Han Y., Guan M., Zhu Z., Li D., Chen H., Yuan C., Li C., Wang W., Zhao X. Assessment of longitudinal distribution of subclinical atherosclerosis in femoral arteries by three-dimensional cardiovascular magnetic resonance vessel wall imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018; 20:60. doi:10.1186/s12968-018-0482-7.
5. Koskinas K.C., Ughi G.J., Windecker S., Tearney G.J., Räber L. Intracoronary imaging of coronary atherosclerosis: validation for diagnosis, prognosis and treatment. *European Heart Journal*. 2016; 37(6):524-535. doi:10.1093/eurheartj/ehv642.
6. Tarkin J.M., Dweck M.R., Evans N.R., Takx R.A., Brown A.J., Tawakol A., Fayad Z.A., Rudd J.H. Imaging Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016; 118:750-769. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306247.
7. Maximova A.S., Babokin V.E., Bukhovets I.L., et al. Contrast-enhanced MRI of aortal atherosclerosis syndrome types and prediction of dissection. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015; 17(1):256. doi:10.1186/1532-429X-17-S1-P256.
8. Wagner S., Schnorr J., Ludwig A., Stangl V., Ebert M., Hamm B., Taupitz M. Contrast-enhanced MR imaging of atherosclerosis using citrate-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles: calcifying microvesicles as imaging target for plaque characterization. *International Journal of Nanomedicine*. 2013; 8:767-779. doi:10.2147/IJN.S38702.
9. Li T., Zhao X., Liu X., Gao J., Zhao S., Li X., Zhou W., Cai Z., Zhang W., Yang L. Evaluation of the early enhancement of coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced MR angiography. *European Journal of Radiology*. 2011; 80(1): 136-142. doi:10.1016/j.ejrad.2010.07.020.
10. Porambo M.E., DeMarco J.K. MR imaging of vulnerable carotid plaque. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2020; 10(4):1019-1031. doi: 10.21037/cdt.2020.03.12.
11. Altaf N., Stephen D.G., Beech A., Gladman J.R., Morgan P.S., MacSweeney S.T., Auer D.P. Plaque hemorrhage is a marker of thromboembolic activity in patients with symptomatic carotid disease. *Radiology*. 2011; 258(2):538-45. doi:10.1148/radiol.10100198.
12. Qiao H., Li D., Cao J., Qi H., Han Y., Han H., Xu H., Wang T., Chen S., Chen H., Wang Y., Zhao X. Quantitative evaluation of carotid atherosclerotic vulnerable plaques using in vivo T1 mapping cardiovascular magnetic resonance: validation by histology. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020; 22(1):38. doi:10.1186/s12968-020-00624-0.
13. Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Лукьяненко П.И., Аптекарь В.Д., Плотников М.П., Гусакова А.М., Усов В.Ю. Возможности магнитно-резонансной томографии с парамгнитным усилением в проспективной оценке атеросклеротического процесса в динамике терапии аторвастатином на примере сонных артерий. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2015; 30(2):96-101. doi:10.29001/2073-8552-2015-30-2-96-101.
14. Cui Y., Qiao H., Ma L., Lu M., Yang J., Yao G., Cai J., Zhao X. Association of age and size of carotid artery intraplaque hemorrhage and minor fibrous cap disruption: a high resolution magnetic resonance imaging study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018; 25:1222-30. doi:10.5551/jat.43679.
15. Avci A.Y., Lakadamyali H., Arıkan S., Benli U.S., Kilinc M. High sensitivity C-reactive protein and cerebral white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in migraine patients. *The Journal of Headache and Pain*. 2015; 16:9. doi:10.1186/1129-2377-16-9.
16. Watase H., Sun J., Hippe D.S., Balu N., Li F., Zhao X., Mani V., Fayad Z.A., Fuster V., Hatsukami T.S., Yuan C. Carotid Artery Remodeling is Segment Specific: An in Vivo Study by Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018; 38(4):927-934. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310296.
17. Qi H., Sun J., Qiao H., Chen S., Zhou Z., Pan X., Wang Y., Zhao X., Li R., Yuan C., Chen H. Carotid intraplaque hemorrhage imaging with quantitative vessel wall T1 mapping: technical development and initial experience. *Radiology*. 2018; 287:276-84. doi:10.1148/radiol.2017170526.
18. Zavodni A.E., Wasserman B.A., McClelland R.L., Gomes A.S., Folsom A.R., Polak J.F., Lima J.A., Bluemke D.A. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Radiology*. 2014; 271:381-9. doi:10.1148/radiol.14131020.
19. Wüst R.C.I., Calcagno C., Daal M.R.R., Nederveen A.J., Coolen B.F., Strijkers G.J. Emerging Magnetic Resonance Imaging Techniques for Atherosclerosis Imaging. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019; 39(5):841-849. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311756.
20. Максимова А.С., Бабокин В.Е., Буховец И.Л., Бобрикова Е.Э., Роговская Ю.В., Лукьяненко П.И., Усов В.Ю. МР-томографическая картина атеросклеротического поражения аортальной стенки при парамагнитном контрастировании. *Атеросклероз*. 2014; 10(3):13-19.
21. Усов В.Ю., Мочула О.В., Рюмшина Н.И., Максимова А.С., Фальковская А.Ю., Ярошевский С.П., Лучич М., Лукьяненко П.И., Беличенко О.И. Патологический неоваскулогенез стенки аорты как предиктор повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертензией, по данным МР-томографического исследования с контрастным усилением. *Терапевт*. 2018; 1-2:17-27.
22. Kojima K., Kimura Sh., Hayasaka K. Aortic plaque distribution, and association between aortic plaque and atherosclerotic risk factors: an aortic angiography study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2019; 26(11):997-1006. doi:10.5551/jat.48181.
23. Laclaustra M., Casasnovas J.A., Fernández-Ortiz A., Fuster V., León-Latre M., Jiménez-Borreguero L.J., Pocovi M., Hurtado-Roca Y., Ordovas J.M., Jarauta E., Guallar E., Ibañez B., Civeira F. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: The AWHAS Study. *Journal of the American college of cardiology*. 2016; 67:1263-1274. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.056.

REFERENCES

1. Corti R., Fuster V. Imaging of atherosclerosis: magnetic resonance imaging. *European Heart Journal*. 2011; 32(14):1709-1719. doi:10.1093/eurheartj/ehr068.
2. Zhang L., Zhang N., Wu J., Zhang L., Huang Y., Liu X., Chung Y.C. High resolution three dimensional intracranial arterial wall imaging at 3 T using T1 weighted SPACE. *Magn Reson Imaging*. 2015; 33(9):1026-1034. doi:10.1016/j.mri.2015.06.006.

3. Maksimova A.S., Lishmanov Yu.B., Ussov W.Yu. Role of magnetic resonance imaging in studies of atherosclerosis of aorta. REJR. 2018; 8(4):184-193. (In Russian). doi:10.21569/2222-7415-2018-8-4-184-193.
4. Han Y., Guan M., Zhu Z., Li D., Chen H., Yuan C., Li C., Wang W., Zhao X. Assessment of longitudinal distribution of subclinical atherosclerosis in femoral arteries by three-dimensional cardiovascular magnetic resonance vessel wall imaging. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2018; 20:60. doi:10.1186/s12968-018-0482-7.
5. Koskinas K.C., Ughi G.J., Windecker S., Tearney G.J., Räber L. Intracoronary imaging of coronary atherosclerosis: validation for diagnosis, prognosis and treatment. European Heart Journal. 2016; 37(6):524-535. doi:10.1093/eurheartj/ehv642.
6. Tarkin J.M., Dweck M.R., Evans N.R., Takx R.A., Brown A.J., Tawakol A., Fayad Z.A., Rudd J.H. Imaging Atherosclerosis. Circulation Research. 2016; 118:750-769. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306247.
7. Maximova A.S., Babokin V.E., Bukhovets I.L., et al. Contrast-enhanced MRI of aortal atherosclerosis syndrome types and prediction of dissection. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2015; 17(1):256. doi:10.1186/1532-429X-17-S1-P256.
8. Wagner S., Schnorr J., Ludwig A., Stangl V., Ebert M., Hamm B., Taupitz M. Contrast-enhanced MR imaging of atherosclerosis using citrate-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles: calcifying microvesicles as imaging target for plaque characterization. International Journal of Nanomedicine. 2013; 8:767-779. doi:10.2147/IJN.S38702.
9. Li T., Zhao X., Liu X., Gao J., Zhao S., Li X., Zhou W., Cai Z., Zhang W., Yang L. Evaluation of the early enhancement of coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced MR angiography. European Journal of Radiology. 2011; 80(1): 136-142. doi:10.1016/j.ejrad.2010.07.020.
10. Porambo M.E., DeMarco J.K. MR imaging of vulnerable carotid plaque. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2020; 10(4):1019-1031. doi: 10.21037/cdt.2020.03.12.
11. Altaf N., Stephen D.G., Beech A., Gladman J.R., Morgan P.S., MacSweeney S.T., Auer D.P. Plaque hemorrhage is a marker of thromboembolic activity in patients with symptomatic carotid disease. Radiology. 2011; 258(2):538-45. doi:10.1148/radiol.10100198.
12. Qiao H., Li D., Cao J., Qi H., Han Y., Han H., Xu H., Wang T., Chen S., Chen H., Wang Y., Zhao X. Quantitative evaluation of carotid atherosclerotic vulnerable plaques using in vivo T1 mapping cardiovascular magnetic resonance: validation by histology. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2020; 22(1):38. doi:10.1186/s12968-020-00624-0.
13. Bobrikova E.E., Maksimova A.S., Lukyanenok P.I., Aptekar V.D., Plotnikov M.P., Gusakova A.M., Ussov W.Yu. Magnetic resonance imaging with paramagnetic contrast enhancement as a tool for the control of antiatherosclerotic treatment with atorvastatine in case of carotid stenosis. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015; 30(2):96-101. (In Russian). doi:10.29001/2073-8552-2015-30-2-96-101
14. Cui Y., Qiao H., Ma L., Lu M., Yang J., Yao G., Cai J., Zhao X. Association of age and size of carotid artery intraplaque hemorrhage and minor fibrous cap disruption: a high resolution magnetic resonance imaging study. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2018; 25:1222-30. doi:10.5551/jat.43679.
15. Avci A.Y., Lakadamyali H., Arikan S., Benli U.S., Kilinc M. High sensitivity C-reactive protein and cerebral white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in migraine patients. The Journal of Headache and Pain. 2015; 16:9. doi:10.1186/1129-2377-16-9.
16. Watase H., Sun J., Hippe D.S., Balu N., Li F., Zhao X., Mani V., Fayad Z.A., Fuster V., Hatsukami T.S., Yuan C. Carotid Artery Remodeling is Segment Specific: An in Vivo Study by Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2018; 38(4):927-934. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310296.
17. Qi H., Sun J., Qiao H., Chen S., Zhou Z., Pan X., Wang Y., Zhao X., Li R., Yuan C., Chen H. Carotid intraplaque hemorrhage imaging with quantitative vessel wall T1 mapping: technical development and initial experience. Radiology. 2018; 287:276-84. doi:10.1148/radiol.2017170526.
18. Zavodni A.E., Wasserman B.A., McClelland R.L., Gomes A.S., Folsom A.R., Polak J.F., Lima J.A., Bluemke D.A. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Radiology. 2014; 271:381-9. doi:10.1148/radiol.14131020.
19. Wüst R.C.I., Calcagno C., Daal M.R.R., Nederveen A.J., Coolen B.F., Strijkers G.J. Emerging Magnetic Resonance Imaging Techniques for Atherosclerosis Imaging. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2019; 39(5):841-849. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311756.
20. Максимова А.С., Бабокин В.Е., Буховец И.Л., Бобрикова Е.Э., Роговская Ю.В., Лукьяненко П.И., Усов В.Ю. МР-томографическая картина атеросклеротического поражения аортальной стенки при парамагнитном контрастировании. Атеросклероз. 2014; 10(3):13-19.
21. Усов В.Ю., Мочула О.В., Рюмшина Н.И., Максимова А.С., Фальковская А.Ю., Ярошевский С.П., Лучич М., Лукьяненко П.И., Беличенко О.И. Патологический неоваскулогенез стенки аорты как предиктор повреждения миокарда у пациентов с артериальной гипертензией, по данным МР-томографического исследования с контрастным усилением. Терапевт. 2018; 1-2:17-27.
22. Kojima K., Kimura Sh., Hayasaka K. Aortic plaque distribution, and association between aortic plaque and atherosclerotic risk factors: an aortic angiography study. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2019; 26(11):997-1006. doi:10.5551/jat.48181.
23. Laclaustra M., Casasnovas J.A., Fernández-Ortiz A., Fuster V., León-Latre M., Jiménez-Borreguero L.J., Pocovi M., Hurtado-Roca Y., Ordovas J.M., Jarauta E., Guallar E., Ibañez B., Civeira F. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: The AWHs Study. Journal of the American college of cardiology. 2016; 67:1263-1274. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.056.

Для цитирования: Максимова А.С., Синицын В.Е., Усов В.Ю. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в ранней оценке атеросклеротического поражения стенки брюшной аорты и общих подвздошных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3): 8-16. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-8-16

To cite: Maksimova A.S., Sinitsyn V.E., Usov V.Yu. Contrast enhanced magnetic resonance imaging in early assessment of atherosclerotic lesion of abdominal aortic wall and common iliac arteries. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(3): 8-16. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-8-16

УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-17-28

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *CYP2C19* НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ТЕЧЕНИЕ 12-МЕСЯЧНОГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ

И.О. Гражданкин¹, В.И. Байструков¹, Е.И. Кретов², А.А. Прохорихин³, А.М. Чернявский¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055; ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Центральная клиническая больница», ул. Пирогова, 25, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

Основные положения

• Полиморфизмы гена *CYP2C19* у пациентов с острым инфарктом встречаются часто в клинической практике. В работе оценена роль генетической предрасположенности как в развитии ишемических, так и геморрагических событий на фоне терапии аспирином и клопидогрелом в течение первых 12 мес. после реваскуляризации по поводу острого инфаркта миокарда.

Цель

Оценить влияние полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели *1, *2, *3, *17) на клинические исходы у пациентов после успешной реваскуляризации острого инфаркта миокарда (ИМ) на фоне терапии клопидогрелом на протяжении 12-месячного периода наблюдения.

Материалы и методы

С 2011 по 2012 г. в исследование включено 363 пациента с острым ИМ, перенесшего реваскуляризацию миокарда. Всем больным проведен генетический анализ на полиморфизмы гена *CYP2C19* (аллели *1, *2, *3, *17). В течение 12 мес. пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию, включавшую аспирин и клопидогрел, после чего оценена частота сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ, инсульта и кровотечения.

Результаты

Через 12 мес. наблюдения событие комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт) зарегистрировано у 18 (7%, 95% доверительный интервал (ДИ) [5; 11]) больных группы носительства «дикого» генотипа и у 12 (11%, 95% ДИ [6; 18]) пациентов в группе носительства аллелей *CYP2C19**2 и *CYP2C19**3. Данные события не имели статистического различия (отношение шансов (ОШ) 1,6, 95% ДИ [0,7; 3,6], $p = 0,301$). Носительство аллелей *CYP2C19**2 или *CYP2C19**3 в сравнении с «диким» типом не являлось предиктором наступления первичной конечной точки (ОШ 1,56, 95% ДИ [0,71; 3,34], $p < 0,253$). В анализе путем построения оптимальной многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что гомозиготный вариант *CYP2C19* (*2/*2) по сравнению с «диким» (*1/*1) и гетерозиготным (*1/*2) генотипами служит предиктором комбинированных осложнений (ОШ 6,34, 95% ДИ [1,57; 22,23], $p < 0,005$) и ИМ в течение 12 мес. наблюдения (ОШ 5,45, 95% ДИ [1,14; 19,97], $p < 0,016$). У 14 пациентов развилось клинически значимое кровотечение. В многофакторной модели логистической регрессии уровень креатинина, возраст и гомозиготное носительство аллелей GOF *CYP2C19**17 в сравнении с «диким» типом и гетерозиготным носительством увеличивает шансы развития кровотечения в течение 12 мес. после реваскуляризации (ОШ 6,47, 95% ДИ [1,27; 26,97], $p < 0,013$).

Заключение

Наличие гомозиготного носительства *CYP2C19**2 оказывает влияние на частоту развития повторных ишемических событий у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. наблюдения. Гомозиготный

вариант носительства *CYP2C19**17 служит предиктором значимых кровотечений у лиц молодого возраста с повышенным уровнем креатинина.

Ключевые слова

Клопидогрел • Острый коронарный синдром • Реваскуляризация миокарда • Полиморфизм *CYP2C19* • Предикторы неблагоприятных исходов

Поступила в редакцию: 02.05.2022; поступила после доработки: 28.06.2022; принята к печати: 13.07.2022

IMPACT OF *CYP2C19* GENE POLYMORPHISMS ON CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION DURING 12-MONTH FOLLOW-UP

I.O. Grazhdankin¹, V.I. Baystrukov¹, E.I. Kretov², A.A. Prokhorikhin³, A.M. Chernyavsky¹

¹ Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055; ² State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region "Central Clinical Hospital", 25, Pirogova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ³ Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova St., 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

Highlights

• *CYP2C19* gene polymorphisms in patients with acute myocardial infarction are common in clinical practice. The article assesses the role of genetic predisposition in the development of ischemic and hemorrhagic events during dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) within the first 12 months after revascularization for acute myocardial infarction.

Aim

To evaluate the impact of *CYP2C19* gene *1, *2, *3, *17 alleles polymorphism on 12-month clinical outcomes in patients who underwent coronary revascularization due to acute myocardial infarction and took clopidogrel.

Methods

363 patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention were enrolled in the prospectively study in 2010–2012. *CYP2C19* gene *1, *2, *3, *17 alleles polymorphism analysis was performed in all study participants. Dual antiplatelet therapy, consisting of aspirin and clopidogrel, was prescribed for 12 months. The follow-up period was 12 months, the incidence of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, stroke and bleeding was assessed.

Results

12 months after inclusion in the study, the incidence of composite endpoint (defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and stroke) was observed in 18 patients (7% [5%; 11%]; 95% CI) with wild-type *CYP2C19* gene and in 12 patients (11% [6%; 18%]; 95% CI) with lost-of-function *2+*3 alleles, with no statistical difference (OR = 1.6 [0.7; 3.6], 95% CI; p = 0.301). Presence of any LOF-alleles did not predict composite endpoint events (OR = 1.56 [0.71; 3.34], 95% CI, p<0.253). Multivariable logistic regression analysis revealed that *CYP2C19**2 homozygotes have higher risk of composite endpoint (OR = 6.34, 95% CI [1.57; 22.23], p<0.005) and myocardial infarction (OR = 5.45, 95% CI [1.14; 19.97], p<0.016) compared to *2 heterozygotes and wild-type carriers. 14 patients had major bleedings, required blood transfusion or hospitalization. Patient's age, increase in creatinine level and gain-of-function (GOF) *CYP2C19**17 homozygotic carriage were identified as the predictors of major bleeding during follow-up period.

Conclusion

In this study *CYP2C19* LOF alleles polymorphism except the *CYP2C19**2 homozygotic carriage demonstrated no impact on the incidence of ischemic events during 12-month follow-up in patients with acute MI who underwent successful revascularization. *CYP2C19**17 homozygotes demonstrated increased risk of major bleeding only in young individuals with elevated blood creatinine levels.

Keywords

Clopidogrel • Acute coronary syndrome • Myocardial revascularization • Polymorphism *CYP2C19* • Predictors of adverse outcomes

Received: 02.05.2022; received in revised form: 28.06.2022; accepted: 13.07.2022

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование	ОШ – отношение шансов
ДИ – доверительный интервал	ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ИМ – инфаркт миокарда	
ОКС – острый коронарный синдром	

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти более чем 18 млн человек ежегодно во всем мире, при этом более половины смертей приходится на страны с низкой и средней заработной платой [1–8]. Коронарография с последующей реваскуляризацией миокарда обуславливают успех исходов обострения ишемической болезни сердца, в особенности при остром инфаркте миокарда (ИМ) [9]. Интенсивная антитромботическая терапия (антикоагулянты в сочетании с аспирином и ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов) позволяет снизить риски повторных атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [10]. Агрессивная антиагрегантная терапия приводит к значимому снижению ишемических осложнений ценою повышения количества геморрагических у больных ОКС. Комбинация аспирина и клопидогрела при этом является условным стандартом, или «референсом», для оценки риска/пользы более сильных антиагрегантов, таких как тикагрелор и прасугрел. Эффективность и превосходство тикагрелора и прасугрела в профилактике ишемических событий в сравнении с клопидогрелом по результатам 12 мес. наблюдения показаны в двух исследованиях – PLATO и TRITON [11, 12]. Одним из потенциальных объяснений их преимущества может быть наличие определенного генотипа, связанного с низким метаболизмом клопидогрела.

Клопидогрел – оральная необратимый тиенопиридиновый блокатор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Препарат является пролекарством, метаболизирующимся через систему цитохромов P450 печени. Ген *CYP2C19* кодирует белок *CYP2C19*, служащий изоферментом цитохрома P450 печени. Так называемый дикий тип гена аллель *CYP2C19*1* характеризуется нормальной ферментативной активностью *CYP2C19*. Аллельный вариант *CYP2C19*2*, наоборот, показывает сниженную ферментативную активность изофермента, как и варианты *3–*8. Аллели *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* часто называют аллелями сниженной функции или активности фермента цитохрома P450, они имеют аббревиатуру LOF (loss of function allele). Другой гомозиготный вариант, аллель *CYP2C19*17*, связан с повышенной активностью фермента *CYP450* и риском кровотечений в результате быстрого метаболизма клопидогрела и имеет аббревиатуру GOF (gain of function allele) [13–15].

У больных острым ИМ после реваскуляризации, относящихся к группе высокого риска повторных ишемических событий, роль полиморфизмов гена, ответственного за метаболизм клопидогрела, неоднозначна. Учитывая современные рекомендации, расширяющие возможности раннего перехода с более интенсивных антиагрегантов (прасугрел и тикагрелор) на клопидогрел, интерес к терапии последним из них возрос. Безопасное использование различных комбинаций антиагрегантов у наиболее уязвимой группы пациентов с ишемической болезнью сердца является основой медикаментозного лечения.

Цель представленного исследования – оценить влияние полиморфизмов гена *CYP2C19* на клинические исходы у пациентов с острым ИМ и успешно проведенной реваскуляризацией коронарных артерий на протяжении 60 мес. В данной публикации продемонстрированы промежуточные результаты 12-месячного наблюдения.

Материалы и методы

Набор пациентов в исследование происходил в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России в 2011–2012 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Всем больным, успешно прошедшим скрининг, согласно требованиям GCP, предложено добровольное участие в исследовании с обязательным подписанием информированного согласия. Дизайн исследования предполагал отбор пациентов согласно следующим критериям включения:

- ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, подтвержденный повышением уровня тропонина;
- успешно проведенная реваскуляризация (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) (со стентированием или без) или аортокоронарное шунтирование (АКШ)) по поводу ИМ;
- генетическое тестирование на полиморфизм гена *CYP2C19* (аллели *1, *2, *3, *17)

Больных исключали из исследования при наличии одного из нижеследующих критериев:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- наличие декомпенсации хронического заболевания;
- активное или недавно перенесенное большое кровотечение;
- наличие известного онкологического заболевания;

- возраст менее 18 и более 85 лет;
- осложненное течение в стационаре после реваскуляризации – смерть; кардиогенный шок; желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии; инсульт; развившаяся пневмония; тромбоэмболия легочной артерии, периоперационный ИМ, кровоток ТИМІ 0–I после реваскуляризации.

Для определения влияния полиморфизмов гена *CYP2C19* на клинические исходы определены конечные точки:

- первичная конечная точка (комбинированная) – сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ или инсульт в течение периода наблюдения;
- вторичные конечные точки – повторный ИМ, большое кровотечение, приведшее к переливанию крови или госпитализации.

Сердечно-сосудистая смерть определена как смерть от сердечно-сосудистых (инфаркт, инсульт и пр.) либо неизвестных причин. Повторный ИМ установлен согласно Третьему универсальному определению ИМ [16].

Процедура ЧТКА с имплантацией стента выбрана основным методом реваскуляризации. Реваскуляризация коронарных артерий методом АКШ проведена при технической невозможности применения чрескожных способов лечения.

Перед выполнением ЧТКА медикаментозная терапия включала нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты 250–500 мг, клопидогрела 600 мг. Далее после реваскуляризации двойная антитромбоцитарная терапия (комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) продолжена и рекомендована до 12 мес. после перенесенного ИМ. Учитывая данные о том, что пациент мог иметь полиморфизм генов *CYP2C19*, а также необходимость усиления терапии, больные получали двойную дозу клопидогрела после реваскуляризации – 150 мг, рекомендованная длительность до 7 сут. [17]. При выполнении АКШ терапию прерывали в периоперационный период, после достижения стойкого гемостаза возобновляли.

Все обследованные к концу первых суток получили терапию бета-блокатором (метопролола сукцинат или карведилол), также в течение 48 ч всем пациентам начата терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокатором ангиотензиновых рецепторов (валсартан или кандесартан).

Для профилактики эрозивно-язвенных кровотечений всем участникам исследования с первых суток начата терапия блокаторами протонной помпы, с последующей рекомендацией на период двойной терапии (до 12 мес.) продолжить прием пантопразола.

Все пациенты перед рентгеноперационной или сразу же после получили терапию статином: аторвастатин в дозе 80 мг, а также внутривенную ин-

фузию натрия хлорида 0,9% из расчета 1 мл/кг в течение 6–12 ч.

До первичной ангиопластики коронарных артерий инициирована терапия парентеральным антикоагулянтом (гепарином) и далее продолжена во время процедуры с поддержанием целевого уровня Acute clotting time (ACT) 250–350 с. После окончания процедуры при отсутствии осложнений терапию гепарином прекращали.

Таким образом, к концу вторых суток больные получили стандартное для клинической практики лечение острого ИМ. Назначенная в стационаре терапия рекомендована при выписке из стационара всем пациентам под контролем пульса и артериального давления. Последующее наблюдение обследованных выполнено как в амбулаторных условиях, так и на каждом очередном визите пациента в центр исследования.

Лицам, у которых в течение периода наблюдения диагностирована фибрилляция предсердий, начата терапия антикоагулянтом (варфарин) и антиаритмиком (амиодарон). Следует отметить, что если аритмия диагностирована через 6 мес. после развившегося ИМ, то была назначена двойная терапия клопидогрелом и варфарином с отменой аспирина. Целевой уровень международного нормированного отношения составлял от 2 до 3.

В течение первых двух суток после реваскуляризации пациентов наблюдали по поводу возможных осложнений, связанных как с течением ИМ, так и процедурой, которые включали: кардиогенный шок; желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии; инсульт; смерть; развившаяся пневмония; тромбоэмболия легочной артерии.

При появлении осложнений пациентов, согласно протоколу, не включали в исследование.

После выписки или перевода в другое медицинское учреждение проведен телефонный контакт через 1, 6 и 12 мес. Во время повторных госпитализаций для реваскуляризации был предусмотрен очный контакт, включавший опрос, физикальный осмотр, сбор лабораторных и инструментальных данных, результат реваскуляризации. Также учитывали сведения об операциях по поводу аритмий (имплантация кардиовертера-дефибриллятора, электрокардиостимулятора) либо других сосудистых некардиальных вмешательствах.

Статистический анализ

Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения, медианы и 25–75% процентилей; качественные – в виде абсолютных и относительных (%) значений. Для межгруппового сравнения количественных данных проведена проверка нормальности критерием Шапиро – Уилка и гомоскедастичности

F-критерием Фишера, продемонстрировавшим отсутствие показателей, удовлетворявших необходимым условиям для проведения параметрических тестов, поэтому использован непарный U-критерий Манна – Уитни; производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала. Для сравнения качественных бинарных и категориальных показателей применен точный двусторонний критерий Фишера. Для исследования динамики выживаемости и свободы от осложнений построены графики Каплана – Майера, таблицы выживаемости; статистическое исследование значимых различий в динамике проводили с помощью лог-ранг теста и модели пропорциональных рисков Кокса.

Выявляли предикторы осложнений построением моделей логистических регрессий. С помощью однофакторных моделей устанавливали отдельные предикторы для каждого осложнения. Перед построением многофакторных моделей определяли коллинеарные ковариаты путем расчета коэффициентов корреляции Пирсона. Из исходных многофакторных моделей, включавших ковариаты с достигнутым уровнем значимости $p < 0,300$ в однофакторных моделях, для дополнительного контроля методами прямого и обратного шага по информационному критерию Акаике (AIC) строили оптимальные модели многофакторной логистической регрессии. Модели прямого и обратного шага совпали.

Проверка статистических гипотез проводена при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т. е. различие считали статистически значимым, если $p < 0,05$. Все статистические расчеты проводили в программе RStudio (версия 1.2.5001, RStudio, Inc., США, <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версия 3.6.1, <https://www.R-project.org/>)

Результаты

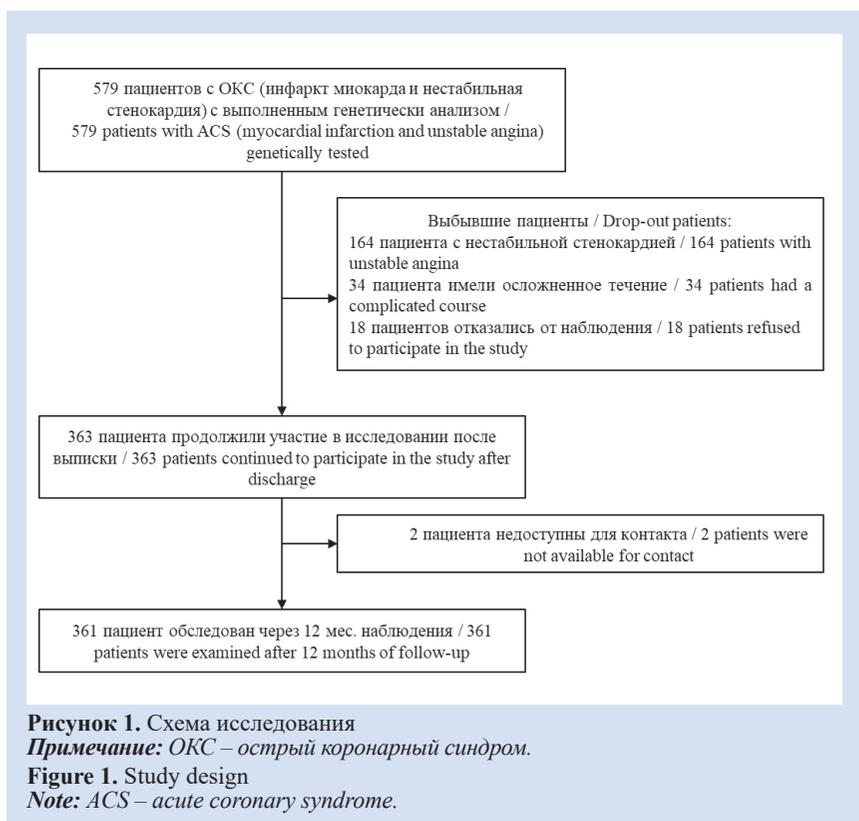
В период с 2011 по 2012 г. в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России согласно утвержденному протоколу после подписания информированного согласия в исследование вовлечено 579 пациентов с ОКС, которым выполнено генетическое исследование полиморфизма гена *CYP2C19* (аллели *2, *3, *17). После ЧТКА или АКШ, обследования и исключения диагноза ИМ, а также отказа некоторых больных от дальнейшего наблюдения в исследовании осталось 363 пациента (рис. 1).

Таким образом, в исследование вошли 363 лица с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST. Медиана возраста составила 57 [51; 64] лет. У всех пациентов уровень тропонина был повышен, медиана составила 3,8 [1,8; 12] нг/мл при уровне 99-го перцентиля 0,99 нг/мл. Большая часть (83,2%) больных имела в анамнезе артериальную гипертензию. Фракция выброса левого желудочка в целом оказалась сохранной, медиана 53% [47; 58]. После коронарографии исследуемым выполнены ангиопластика пораженных артерий – 24 (6,6%) случая, ангиопластика со стентированием – 335 (92,3%), АКШ – 4 (1,1%).

Среди всех пациентов носительство 2 аллели LOF выявлено у 105 пациентов: 91 (25,1%) гетерозигота (генотип *1/*2) и 14 (3,9%) гомозигот (генотип *2/*2). Аллель *CYP2C19**3 LOF диагностирована у 6 (1,7%) гетерозигот (генотип *1/*3). Таким образом, группу с LOF составили 111 больных.

Более детально клинические и лабораторные данные пациентов с отсутствием или наличием аллелей, снижавших метаболизм клопидогрела, представлены в табл. 1.

Все участники исследования получили рекомендацию о приеме предписанных препаратов, а также модификации образа жизни, отказа от вредных привычек. На каждом последующем визите или при телефонном контакте приверженность терапии поощряли устно, а также были повторно даны рекомендации о продолжении приема в случаях остановки, прекращения терапии. Комплаенсом считали прием как минимум тройной терапии, включавшей комбинацию аспирина, клопидогрела и статина.



Отдаленные результаты

Через 12 мес. после реваскуляризации данные о клиническом состоянии получены у 361 из 363 пациентов исследования. За время наблюдения у 30 лиц зарегистрированы события комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ и инсульт): у 18 (7%, 95% доверительный интервал (ДИ) [5; 11]) в группе с «диким» генотипом, у 12 больных (11%, 95% ДИ [6; 18]) в группе LOF *2 + *3. Данные события не имели статистического различия (отношение шансов (ОШ) 1,6, 95% ДИ [0,7; 3,6], $p = 0,301$). Частота развития вторичных конечных точек между группами носителей LOF-аллелей и «ди-

кого» генотипа также достоверно не различалась (табл. 2).

Носительство любого варианта LOF-аллелей гена *CYP2C19* в сравнении с «диким» типом не являлось предиктором наступления комбинированной конечной точки (ОШ = 1,56, 95% ДИ [0,71; 3,34], $p < 0,253$) (рис. 2).

Однако в анализе путем построения оптимальной многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что гомозиготный вариант *CYP2C19* (*2/*2) по сравнению с «диким» типом (*1/*1) и гетерозиготой (*1/*2) служит предиктором как комбинированных осложнений (ОШ 6,34, 95% ДИ [1,57; 22,23], $p < 0,005$), так и повторного ИМ

Таблица 1. Сравнение дооперационных клинических и ангиографических показателей
Table 1. Clinical and angiographic characteristics of patients

Показатель / Index	Популяция исследования <i>CYP2C19</i> / Study population <i>CYP2C19</i> , n = 363	Группа <i>CYP2C19</i> «дикий тип» / Wild-type <i>CYP2C19</i> group, n = 252	Группа <i>CYP2C19</i> LOF *2 + *3 / <i>CYP2C19</i> LOF *2 + *3 group, n = 111	Точный двусторонний критерий Фишера, p-уровень / Two-sided Fisher's exact test, p-level
Мужчины / Men, n (%)	286 (78,8)	192 (76,2)	94 (84,7)	0,072
Передний ИМ / Anterior MI, n (%)	96 (54)	140 (55,6)	56 (50,5)	0,424
Непередний ИМ / Nonanterior MI, n (%)	167 (46)	112 (44,4)	55 (49,5)	
Повторный ИМ / Recurrent MI, n (%)	61 (17)	39 (15)	22 (20)	0,361
Q-позитивный ИМ / Q-wave MI, n (%)	291 (80,2)	195 (77,4)	96 (86,5)	0,047*
Q-негативный ИМ / Non-Q-wave MI, n (%)	72 (19,8)	57 (22,6)	15 (13,5)	
Табакокурение / Smoking, n (%)	213 (59)	143 (57)	70 (63)	0,298
АГ, степень / АН, degree, n (%)				p = 0,324
0 – нет АГ / no АН	61 (16,8)	41 (16,3)	20 (18)	
1	16 (4,4)	8 (3,2)	8 (7,2)	
2	44 (12,1)	32 (12,7)	12 (10,8)	
3	242 (66,7)	171 (67,9)	71 (64)	
ИМ ЖТ / MI VT, n (%)	15 (4)	9 (4)	6 (5)	0,405
ИМ ФП / MI AF, n (%)	27 (7)	22 (9)	5 (4)	0,195
ИМ АВ / MI AV, n (%)	11 (3)	7 (3)	4 (4)	0,742
Язвенная болезнь / Ulcer, n (%)	38 (10)	29 (12)	9 (8)	0,360
ХОБЛ / COPD, n (%)	19 (5)	15 (6)	4 (4)	0,449
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	65 (18)	49 (19)	16 (14)	0,299
Поражение ствола ЛКА / Lesion LM, n (%)	10 (3)	7 (3)	3 (3)	>0,999
Поражение ПНА / Lesion LAD, n (%)	227 (63)	161 (64)	66 (59)	0,480
Поражение ОА / Lesion LCx, n (%)	151 (42)	102 (40)	49 (44)	0,564
Поражение ПКА / Lesion RCA, n (%)	199 (55)	131 (52)	68 (61)	0,110
Реваскуляризация миокарда / Myocardial revascularization, n (%):				p = 0,652
ЧТКА / PCI	24 (6,6)	19 (7,5)	5 (4,5)	
ЧТКА + стент / PCI + stent	335 (92,3)	230 (91,3)	105 (94,6)	
АКШ / CABG	4 (1,1)	3 (1,2)	1 (0,9)	
	Медиана [интерквартильный интервал] / Median [interquartile interval] Среднее ± стандартное отклонение / Mean ± standard deviation			U-критерий Манна-Уитни, p-уровень / Mann-Whitney U test, p-level
Возраст, лет / Age, years	57 [51; 64] 57,02±10,13	57 [51,75; 63] 57,02±9,63	57 [50,5; 64] 57±11,23	0,971

Общий холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/L	5,4 [4,54; 6,33] 5,47±1,24	5,495 [4,62; 6,3] 5,45±1,16	5,29 [4,4; 6,38] 5,52±1,41	0,883
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	3,34 [2,59; 4,18] 3,45±1,26	3,38 [2,62; 4,18] 3,45±1,14	3,2 [2,49; 4,22] 3,45±1,49	0,556
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/L	1,01 [0,82; 1,28] 1,13±0,53	1,03 [0,86; 1,28] 1,12±0,45	0,97 [0,8; 1,27] 1,15±0,68	0,341
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	1,91 [1,38; 2,75] 2,26±1,42	1,93 [1,35; 2,75] 2,25±1,45	1,9 [1,46; 2,72] 2,29±1,37	0,743
Тропонин, нг/мл / Troponin, ng/mL	3,8 [1,8; 12] 10,01±13,59	3,2 [1,7; 10,68] 8,94±12,47	4,71 [2; 15,8] 12,43±15,62	0,049*
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	143 [132,5; 152] 140,79±16,17	141,5 [131,75; 151] 139,83±16	145 [136; 153] 142,97±16,4	0,059
ФВ ЛЖ, % / LV EF, %	53 [47; 58] 52,1±8,49	53 [47; 59] 52,37±8,33	52 [47; 57] 51,47±8,85	0,356
КДО, мл / EDV, mL	101 [86; 123] 107,71±33,06	99 [84; 118] 104,8±30,72	107 [91; 131,5] 114,26±37,14	0,015*
КСО, мл / ESV, mL	47 [36; 63] 52,82±24,07	45 [36; 61] 51,18±22,72	50 [40; 68] 56,51±26,61	0,048*
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	95 [86; 107,95] 97,75±19,3	96 [86; 107,5] 98,13±19,4	94 [85,5; 107,9] 96,9±19,13	0,760

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда; ИМ АВ – ИМ с атриовентрикулярной блокадой 2-й и 3-й степеней; ИМ ЖТ – ИМ с желудочковой тахикардией; ИМ ФП – ИМ с фибрилляцией предсердий; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛКА – левая коронарная артерия; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – правая нисходящая артерия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧТКА – чрескожная транслуминальная коронарная ангиопластика.

Note: AH – arterial hypertension; CABG – Coronary artery bypass graft surgery; COPD – chronic pulmonary obstructive disease; EDV – end-diastolic volume; ESV – end-systolic volume; HDL – high-density lipoprotein; LAD – left anterior descending artery; LCX – left circumflex; LDL – low-density lipoprotein; LM – left main, LV EF – left ventricle ejection fraction; MI – myocardial infarction; MI AF – myocardial infarction complicated atrial fibrillation; MI AV – myocardial infarction complicated atrioventricular block 2nd and 3rd degree; MI VT – myocardial infarction complicated ventricular tachycardia; PCI – percutaneous coronary intervention; RCA – right coronary artery.

Таблица 2. Клинические исходы через 12 мес. наблюдения
Table 2. Clinical outcomes at 12 months

Событие / Event	Группа CYP2C19 «дикий тип» / Wild-type CYP2C19 group, n = 252	Группа CYP2C19 LOF *2 или *3 / CYP2C19 LOF *2 or *3 Group, n = 111	ОШ / OR, 95% ДИ / CI	P
Комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, повторный, инсульт), n (%) [95% ДИ] / Composite end point (cardiovascular death, repeated myocardial infarction, stroke), n (%) [95% CI]	18 (7) [5; 11]	12 (11) [6; 18]	1,6 [0,7; 3,6]	0,301
Сердечно-сосудистая смерть, n (%) [95% ДИ] / Cardiovascular death, n (%) [95% CI]	5 (2) [1; 4]	1 (1) [0; 5]	0,5 [0; 4,4]	0,676
Повторный ИМ, n (%) [95% ДИ] / Recurrent myocardial infarction, n (%) [95% CI]	13 (5) [3; 9]	10 (10) [5; 17]	2 [0,7; 5,1]	0,152
Инсульт, n (%) [95% ДИ] / Stroke, n (%) [95% CI]	1 (0) [0; 2]	1 (1) [0; 5]	2,4 [0; 192,2]	0,499
Повторная госпитализация, n (%) [95% ДИ] / Repeated hospitalization, n (%) [95% CI]	78 (31) [25; 37]	42 (40) [31; 50]	1,5 [0,9; 2,5]	0,085
Кровотечение, n (%) [95% ДИ] / Bleeding, n (%) [95% CI]	11 (4) [2; 8]	3 (3) [1; 8]	0,7 [0,1; 2,5]	0,765

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; LOF – потеря функции.

Note: CI – confidential interval; LOF – loss of function; OR – odds ratio.

в течение 12-месячного наблюдения (ОШ 5,45, 95% ДИ [1,14; 19,97], $p < 0,016$); рис. 3, 4.

Анализ предикторов кровотечения

За 12-месячный период наблюдения у 14 пациентов развилось кровотечение, потребовавшее перели-

вания крови или госпитализации в стационар. При этом, как продемонстрировано на рис. 5, частота кровотечений значимо не различалась между группами независимо от наличия или отсутствия GOF-аллелей (ОР 1,16 [0,35; 3,79], $p = 0,089$). Однофакторная модель логистической регрессии не показала

достаточной предиктивной силы носительства гомозиготного варианта гена *CYP2C19*17* (ОШ 3,5 [0,76; 12,11], $p = 0,067$). Путем построения оптимальной многофакторной модели логистической регрессии выявлены следующие мультипликативные значимые факторы, влиявшие на вероятность развития кровотечений:

- гомозиготное носительство аллели *CYP2C19*17* в сравнении с другими вариантами носительства гена *CYP2C19* увеличивало шансы развития кровотечения в течение 12 мес. после реваскуляризации (ОШ 6,47, 95% ДИ [1,27; 26,97], $p < 0,013$);

- повышение возраста на k лет снижало шансы возникновения кровотечения (ОШ 0,95 k , 95% ДИ [0,89 k ; 1 k], $p < 0,048$);

- повышение креатинина на k увеличивало шансы кровотечения (ОШ 1,03 k , 95% ДИ [1,01 k ; 1,06 k], $p < 0,010$).

Обсуждение

Данная публикация является первым проспективным исследованием, определяющим влияние полиморфизма гена цитохрома *CYP2C19* на клинические исходы у пациентов с острым ИМ и успешной коронарной реваскуляризацией.

В результате промежуточного анализа не выявлено значимого влияния носительства любого варианта LOF-генотипа *CYP2C19* на комбинированную точку исследования (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт). Тем не менее дополнительный подгрупповой анализ повторных ИМ в течение 12 мес. продемонстрировал статистическую значимость только гомозиготного варианта *CYP2C19*2* (*2/*2). Носительство указанного варианта (*2/*2) увеличивало вероятность развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) (ОШ 6,34, 95% ДИ

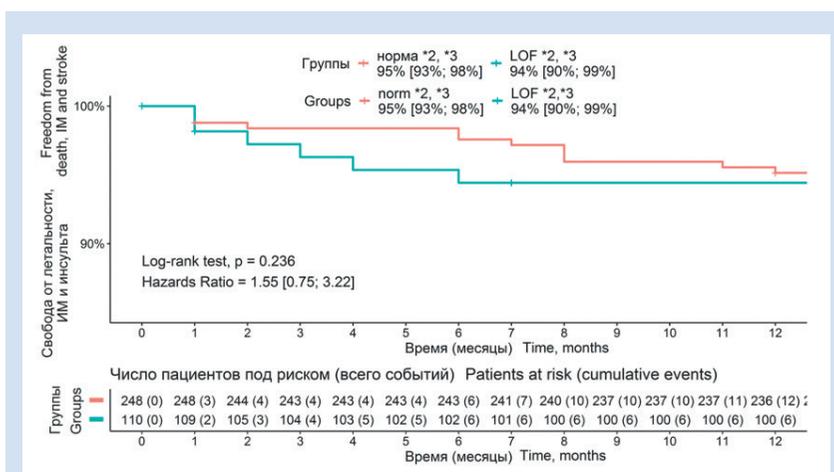


Рисунок 2. Комбинированная конечная точка: смерть сердечно-сосудистая, инфаркт миокарда, инсульт в течение 12 мес.

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; LOF – loss of function.

Figure 2. Composite endpoint: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke at 12-month follow-up

Note: IM – infarct myocardial; LOF – loss of function.

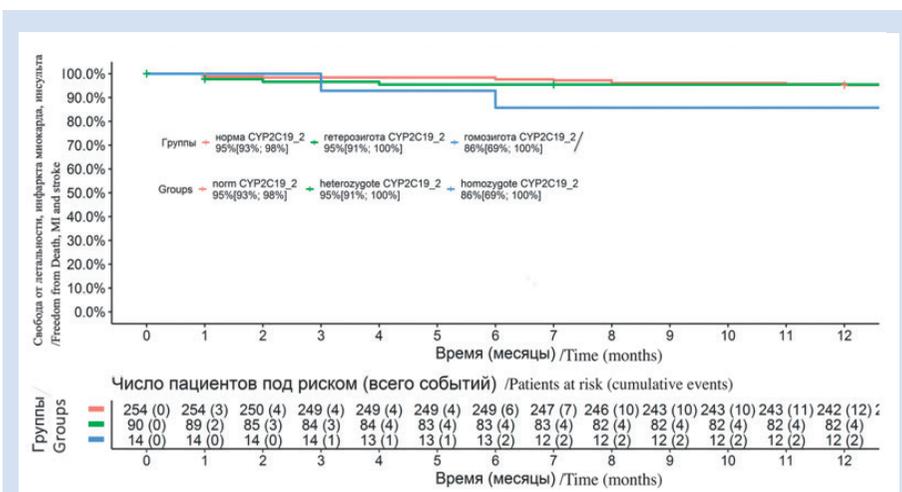


Рисунок 3. Комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт в течение 12 мес. наблюдения

Figure 3. Composite endpoint: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke at 12-month follow-up

Note: MI – myocardial infarction.

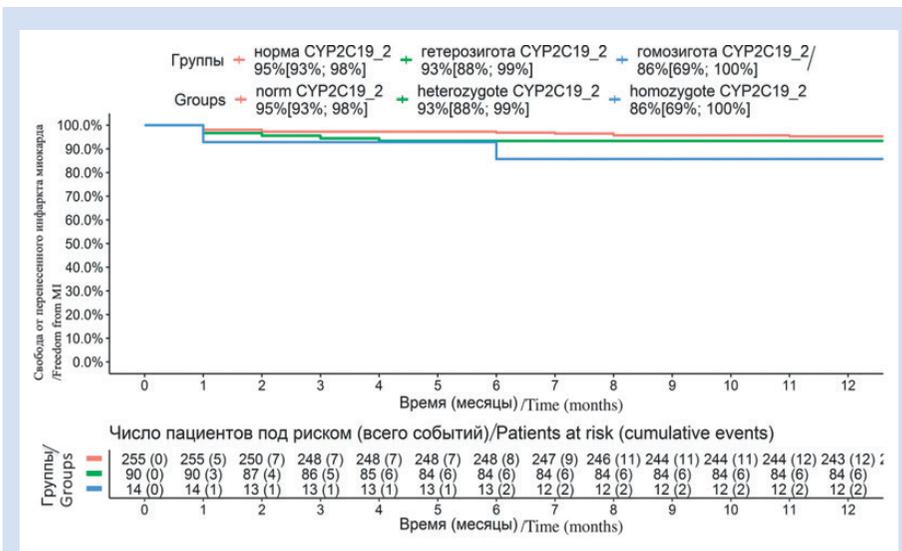


Рисунок 4. Повторный инфаркт миокарда в течение 12 мес. наблюдения

Figure 4. Recurrent myocardial infarction at 12-month follow-up

Note: MI – myocardial infarction.

[1,57; 22,23], $p < 0,005$), а также повторного ИМ в сравнении с «диким» типом и гетерозиготой (ОШ 5,45, 95% ДИ [1,14; 19,97], $p < 0,016$). Таким образом, можно говорить о влиянии носительства гомозиготного варианта *CYP2C19* (*2/*2) на развитие повторного ИМ из-за сниженного метаболизма клопидогрела и роли этого осложнения в комбинированной конечной точке исследования.

Ген *CYP2C19* характеризуется выраженным полиморфизмом, и в настоящее время изучено более 20 вариантов его генотипа. Наиболее распространены аллели гена *CYP2C19**2 или *CYP2C19**3 и *CYP2C19**17, проявляющиеся медленным и сверхбыстрым метаболизмом клопидогрела соответственно [18].

Генетически детерминированная скорость превращения клопидогрела находит отражение в остаточной реактивности тромбоцитов. Так, в метаанализе, включившем более 4 тыс. пациентов, получивших нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг, наглядно продемонстрировано сохранение остаточной реактивности тромбоцитов у носителей аллеля *CYP2C19**2, при этом гомозиготный вариант характеризовался наименьшим угнетением тромбоцитарной активности [14, 15]. Назначение более высоких доз клопидогрела в исследовании ELEVATE-TIMI 56 приводило к снижению остаточной реактивности тромбоцитов у гетерозигот *CYP2C19**2, но не у гомозигот [19]. Таким образом, ассоциация повышенного риска ишемических событий с гомозиготным носительством *CYP2C19**2, полученная в настоящем исследовании, может быть связана с высоким уровнем остаточной активности тромбоцитов, хотя данный параметр в исследовании не измеряли.

Согласно зарубежным литературным источникам, влияние носительства LOF-аллелей на риск ишемических событий в общей популяции до сих

пор остается дискуссионным. Предшествующий субанализ исследований с прасугрелом [12] и тикагрелором [13], в которых принимали участие пациенты с ОКС (нестабильная стенокардия и ИМ), показал роль носительства LOF-аллелей. Больные с указанным генотипом имели достоверно больше ишемических событий при терапии клопидогрелом, а не прасугрелом или тикагрелором. Данное обстоятельство частично объясняет преимущество в профилактике ишемических событий прасугрела и тикагрелора в сравнении с клопидогрелом. Однако в другом анализе 32 исследований, проведенном M.V. Holmes с коллегами, включавшем 42 016 пациентов, не выявлено связи особенностей генотипа *CYP2C19* с клиническими сердечно-сосудистыми событиями, хотя носительство дефектных аллелей *CYP2C19* обуславливало снижение уровня активного метаболита клопидогрела в крови [14].

В нашем исследовании обнаружена взаимосвязь гомозиготного варианта *CYP2C19**2 с риском ишемических событий. Исходя из этого больным ИМ, по поводу которого выполнена реваскуляризация, целесообразно генетическое тестирование во время стационарного этапа лечения для определения стратегии антитромботической терапии. Наличие генотипа *CYP2C19* (*2/*2) может быть основанием для назначения пациенту тикагрелора или прасугрела в виде монотерапии или двойной антитромботической терапии в зависимости от профиля риска кровотечения. В случае высокого риска геморрагических осложнений измерение остаточной реактивности тромбоцитов может быть использовано как для решения вопроса о сохранении терапии клопидогрелом или при деэскалационном подходе (переход от терапии тикагрелором или прасугрелом на клопидогрел).

Наличие аллелей GOF *CYP2C19* (*17), способствующих увеличению концентрации активных

метаболитов клопидогрела, может повышать риск развития кровотечения у пациентов на фоне лечения. Однако в литературе данные различаются – от отсутствия до повышенного риска кровотечения [20–22]. Так, в исследовании PLATO у пациентов, имевших генотип GOF *CYP2C19*, частота больших кровотечений была значительно чаще, чем у больных с «диким» типом или LOF-аллелями (11,9 против 9,5% соответственно; $p = 0,022$) [23].

В представленной работе в течение 12 мес. наблюдения у 14 пациентов развилось

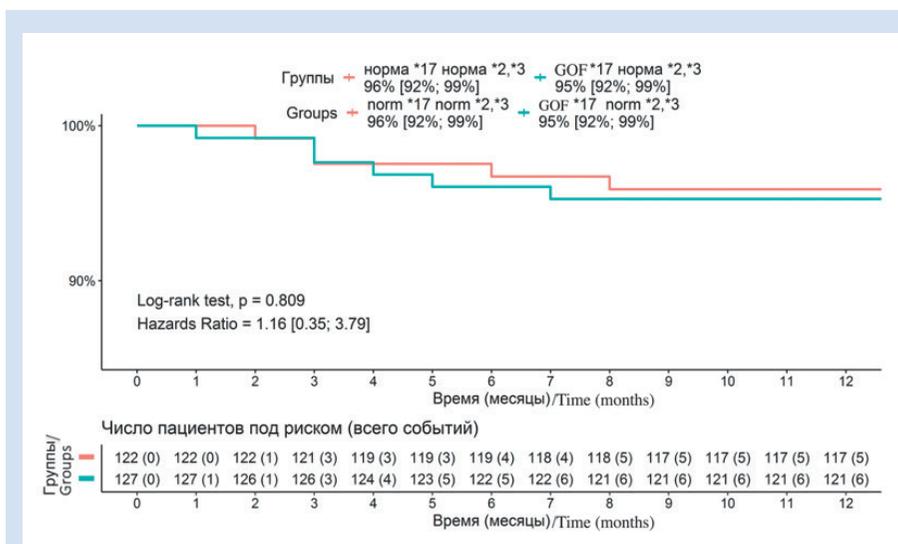


Рисунок 5. Кровотечение в течение 12 мес. наблюдения

Figure 5. Bleeding at 12-month follow-up

Note: GOF – gain of function.

кровотечение, потребовавшее переливания компонентов крови или госпитализации в стационар: у 4% больных с «диким» типом, у 2% с гетерозиготным и у 11% с гомозиготным типами GOF *CYP2C19**17. С учетом особенностей проведения исследования, выбранных конечных точек оценить малые или клинически невыраженные кровотечения не представлялось возможным. С использованием многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что гомозиготное носительство аллелей *CYP2C19**17 служит предиктором развития кровотечения только в сочетании с повышенным уровнем креатинина крови и молодым возрастом. Значение же GOF-аллеля как изолированного предиктора развития ишемических событий не выявлено в ходе исследования, вероятно, ввиду недостаточного размера выборки. Тем не менее при обнаружении гомозиготного носительства GOF-аллеля и при наличии дополнительных факторов риска кровотечения может быть рекомендована моно-терапия клопидогрелом.

Заключение

Наличие полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели *2, *3) не оказывает влияния на частоту развития комбинированной точки (сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ, инсульта) у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. наблюдения. Гомозиготный вариант *CYP2C19* (*2/*2) носительства аллелей, снижаю-

щих метаболизм клопидогрела, является предиктором развития комбинированной точки (сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ, инсульта) у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. наблюдения.

Гомозиготный вариант *CYP2C19* (*2/*2) носительства аллелей, снижающих метаболизм клопидогрела, служит предиктором повторного ИМ после реваскуляризации миокарда через 12 мес.;

Гомозиготный вариант *CYP2C19* (*17/*17) носительства аллелей, повышающих метаболизм клопидогрела, выступает предиктором развития кровотечений у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. терапии клопидогрелом лишь в сочетании с повышенным уровнем креатинина крови и молодым возрастом.

Конфликт интересов

И.О. Гражданкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Байструков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.И. Кретов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Прохорихин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Чернявский входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Гражданкин Игорь Олегович, научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3857-7705

Байструков Виталий Игоревич, кандидат медицинских наук врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2883-6574

Кретов Евгений Иванович, доктор медицинских наук врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Центральная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7109-9074

Прохорихин Алексей Андреевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3247-8290

Author Information Form

Grazhdankin Igor O., Researcher at the Federal State Budgetary Institution "Academician E.N. Meshalkin National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3857-7705

Baystrukov Vitaly I., PhD, Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment, Researcher at the Federal State Budgetary Institution "Academician E.N. Meshalkin National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2883-6574

Kretov Evgeny I., PhD, Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment at the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region "Central Clinical Hospital", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7109-9074

Prokhorikhin Alexey A., PhD, Researcher at the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3247-8290

Чернявский Александр Михайлович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9818-8678

Chernyavsky Alexander M., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution "Academician E.N. Meshalkin National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9818-8678

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

GIO – 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

BVI – 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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. healthdata.org [Internet]: Institute for Health Metrics and Evaluation IHME—measuring what matters. [accessed 09.06.2022]. Available at: <http://www.healthdata.org>.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
3. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., Abd-Allah F., Abera S.F., Abyu G., Ahmed M., Aksut B. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
4. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3017-27. doi: 10.1093/eurheartj/ehz159.
5. Shah R., Wilkins E., Nichols M., Kelly P., El-Sadi F., Wright F.L., Townsend N. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *Eur Heart J*. 2019;40(9):755-764. doi: 10.1093/eurheartj/ehy378.
6. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.
7. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
8. Dagenais G.R., Leong D.P., Rangarajan S., Lanan F., Lopez-Jaramillo P., Gupta R., Diaz R., Avezum A., Oliveira G.B.F., Wielgosz A., Parambath S.R., Mony P., Alhabib K.F., Temizhan A., Ismail N., Chifamba J., Yeates K., Khatib R., Rahman O., Zatonska K., Kazmi K., Wei L., Zhu J., Rosengren A., Vijayakumar K., Kaur M., Mohan V., Yusufali A., Kelishadi R., Teo K.K., Joseph P., Yusuf S. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):785-794. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0.
9. Scholz K.H., Maier S.K.G., Maier L.S., Lengenfelder B., Jacobshagen C., Jung J., Fleischmann C., Werner G.S., Olbrich H.G., Ott R., Mudra H., Seidl K., Schulze P.C., Weiss C., Haimerl J., Friede T., Meyer T. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J*. 2018;39(13):1065-1074. doi: 10.1093/eurheartj/ehy004.
10. Gan X.D., Wei B.Z., Fang D., Fang Q., Li K.Y., Ding S.L., Peng S., Wan J. Efficacy and safety analysis of new P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in patients with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(12):2313-23. doi: 10.1185/03007995.2015.1098600.
11. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A.; PLATO Investigators, Freij A., Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
12. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S., Neumann F.J., Ardissino D., De Servi S., Murphy S.A., Riesmeyer J., Weerakkody G., Gibson C.M., Antman E.M.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.

- N Engl J Med. 2007;357(20):2001-15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.
13. Galeazzi R., Olivieri F., Spazzafumo L., Rose G., Montesanto A., Giovagnetti S., Cecchini S., Malatesta G., Di Pillo R., Antonicelli R. Clustering of ABCB1 and CYP2C19 Genetic Variants Predicts Risk of Major Bleeding and Thrombotic Events in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy with Aspirin and Clopidogrel. *Drugs Aging*. 2018;35(7):649-656. doi:10.1007/s40266-018-0555-1.
14. Holmes M.V., Perel P., Shah T., Hingorani A.D., Casas J.P. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(24):2704-2714. doi:10.1001/jama.2011.1880.
15. Rideg O., Komócsi A., Magyarlaki T., Tokés-Füzesi M., Miseta A., Kovács G.L., Aradi D. Impact of genetic variants on post-clopidogrel platelet reactivity in patients after elective percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics*. 2011;12(9):1269-80. doi: 10.2217/pgs.11.73.
16. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D.; Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(11):620-33. doi: 10.1038/nrcardio.2012.122.
17. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., Caso P., Dudek D., Gielen S., Huber K., Ohman M., Petrie M.C., Sonntag F., Uva M.S., Storey R.F., Wijns W., Zahger D.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236.
18. Ionova Y., Ashenhurst J., Zhan J., Nhan H., Kosinski C., Tamraz B., Chubb A. CYP2C19 Allele Frequencies in Over 2.2 Million Direct-to-Consumer Genetics Research Participants and the Potential Implication for Prescriptions in a Large Health System. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1298-1306. doi: 10.1111/cts.12830.
19. Mega J.L., Hochholzer W., Frelinger A.L. 3rd, Kluk M.J., Angiolillo D.J., Kereiakes D.J., Isserman S., Rogers W.J., Ruff C.T., Contant C., Pencina M.J., Scirica B.M., Longtine J.A., Michelson A.D., Sabatine M.S. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*. 2011;306(20):2221-8. doi: 10.1001/jama.2011.1703.
20. Harmsze A.M., van Werkum J.W., Hackeng C.M., Ruven H.J., Kelder J.C., Bouman H.J., Breet N.J., Ten Berg J.M., Klungel O.H., de Boer A., Deneer V.H. The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(3):169-75. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834ff6e3.
21. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., Schuster T., Braun S., Stegherr J., Morath T., Schömig A., von Beckerath N., Kastrati A. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010;121(4):512-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194.
22. Lewis J.P., Stephens S.H., Horenstein R.B., O'Connell J.R., Ryan K., Peer C.J., Figg W.D., Spencer S.D., Pacanowski M.A., Mitchell B.D., Shuldiner A.R. The CYP2C19*17 variant is not independently associated with clopidogrel response. *J Thromb Haemost*. 2013;11(9):1640-6. doi: 10.1111/jth.12342.
23. Wallentin L., James S., Storey R.F., Armstrong M., Barratt B.J., Horrow J., Husted S., Katus H., Steg P.G., Shah S.H., Becker R.C. PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010;376(9749):1320-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61274-3.

Для цитирования: Гражданкин И.О., Байструков В.И., Кретов Е.И., Прохорихин А.А., Чернявский А.М. Влияние полиморфизмов гена CYP2C19 на клинические исходы пациентов с инфарктом миокарда в течение 12-месячного периода наблюдения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(3): 17-28. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-17-28

To cite: Grazhdankin I.O., Baystrukov V.I., Kretov E.I., Prokhorikhin A.A., Chernyavsky A.M. Impact of CYP2C19 gene polymorphisms on clinical outcomes in patients with myocardial infarction during 12-month follow-up. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(3): 17-28. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-17-28

УДК 616.126

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-29-39

ОЦЕНКА СОКРАТИМОСТИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ «ЛАБИРИНТ-3» ПРИ СОЧЕТАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА СЕРДЦЕ

Г.Н. Антипов¹, А.С. Постол¹, С.Н. Котов¹, М.О. Макарова², Ю.А. Шнейдер¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения РФ (г. Калининград), Калининградское ш., 4, пос. Родники, Калининградская область, Российская Федерация, 238312; ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», ул. А. Невского, 14, Калининград, Российская Федерация, 236041

Основные положения

• Наиболее важная цель хирургического лечения фибрилляции предсердий – устранение аритмии для восстановления сократимости предсердий и улучшения их транспортной функции. В исследовании показана положительная динамика сократимости и ремоделирования предсердий после процедуры «Лабиринт-3» на фоне восстановления регулярного ритма сердца. Изучение предикторов удерживания синусового ритма и восстановления транспортной функции предсердий способствует более персонализированному отбору пациентов.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель

Оценка сократимости и ремоделирования предсердий после процедуры «Лабиринт-3» при сочетанных вмешательствах на сердце.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 217 сочетанных хирургических операций, при которых для лечения фибрилляции предсердий (ФП) применена техника «Лабиринт-3». Процедуры выполнены в ФГБУ «ФЦВМТ» Минздрава России (г. Калининград) с 2012 по 2016 г. Ключевые точки исследования: ритм сердца после операции и эхокардиографический контроль в отдаленные сроки наблюдения с целью определения динамики сократимости и объемов предсердий по ЭхоКГ-показателям. Средний период наблюдения составил 47 (1–100) мес. Мужчин – 145 (63%), средний возраст – 65 (45–82) лет. 40 (18,4%) пациентов имели пароксизмальную, 38 (17,5%) – персистирующую, 139 (64,1%) – длительно персистирующую форму ФП. Средняя продолжительность ФП до операции составила 27,4 (1–200) мес. Показаниями для выполнения процедуры «Лабиринт-3» являлись неэффективность антиаритмической терапии, необходимость сочетанных процедур на сердце. Применяли стандартные статистические методы исследования с проведением одно- и многофакторной логистической регрессии.

Результаты

В отдаленные сроки наблюдения синусовый ритм сохранялся у 79% пациентов. Также у этой группы больных зарегистрировано восстановление сократимости левого предсердия с 76 до 91%, в то время как биатриальная сократимость увеличилась с 82 до 96%. Меньшая длительность ФП до операции являлась положительным предиктором восстановления СР и сократимости предсердий ($p = 0,005$), в то время как давление в легочной артерии и возраст пациентов отрицательно влияли на данные показатели ($p = 0,041$ и $p = 0,038$, соответственно). Наличие СР в ранние сроки после операции не являлось значимым предиктором свободы от ФП. При этом больные с удерживанием регулярного предсердного ритма сердца, по данным долговременных наблюдений, имели положительные показатели восстановления систолической функции предсердий и динамику уменьшения их объемов.

Заключение

Синусовый ритм и восстановление сократимости предсердий – две взаимосвязанные цели процедуры «Лабиринт». Негативными факторами, ведущими к неудаче хирургического лечения ФП, являются повышенное давление

Для корреспонденции: Георгий Николаевич Антипов, enzo17@mail.ru; адрес: ш. Калининградское, 4, пос. Родники, Калининградская область, Россия, 238312

Corresponding author: Georgy N. Antipov, enzo17@mail.ru; address: 4, Kaliningradskoye Hwy, Rodniki village, Kaliningrad, Russia, 238312

в легочной артерии, длительно существующая ФП до операции и старший возраст пациентов.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий • Синусовый ритм • Операция «Лабиринт» • Сократимость предсердий

Поступила в редакцию: 17.02.2022; поступила после доработки: 21.04.2022, 18.05.2022; принята к печати: 11.06.2022

EVALUATION OF ATRIAL CONTRACTILITY AND REMODELING AFTER THE MAZE-3 PROCEDURE WITH COMBINED HEART INTERVENTIONS

G.N. Antipov¹, A.S. Postol¹, S.N. Kotov¹, M.O. Makarova², Yu.A. Schneider¹

¹ Federal Center for High Medical Technologies (Kaliningrad), 4, Kaliningradskoye Hwy, Rodniki village, Kaliningrad, Russian Federation, 238312; ² Immanuel Kant Baltic Federal University, 14, A. Nevskogo St., Kaliningrad, Russian Federation, 236016

Highlights

- The most important goal of atrial fibrillation surgical treatment is to eliminate the arrhythmia in order to restore atrial contractility and improve their transport function. Our study showed positive dynamics of atrial contractility and remodeling after the maze-3 procedure against the background of a regular heart rhythm restoration. The study of sinus rhythm predictors maintenance and recovery of atrial transport function will help to make patient selection more personified.

Aim Evaluation of atrial contractility and remodeling after the maze-3 procedure with combined interventions on the heart.

Methods The analysis of 217 combined surgical interventions was carried out, where a maze-3 was used to treat atrial fibrillation (AF). The operations were performed in our center from 2012 to 2016. Key points of the study: rhythm after surgery and echocardiographic control in the long-term follow-up in order to determine the dynamics of atrial contractility and volumes. The average follow-up period was 47 (1–100) months. 40 (18.4%) patients had paroxysmal, 38 (17.5%) persistent, 139 (64.1%) long-term persistent AF. The mean AF duration before surgery was 27.4 months (1–200 months). The indications for the maze-3 procedure were: ineffectiveness of antiarrhythmic therapy, the need to perform combined cardiac procedures. We used standard statistical research methods with one – and multivariate logistic regression.

Results In the long-term follow-up, sinus rhythm (SR) persists in 79% of patients. In the long-term follow-up, in this group of patients, the left atrial contractility was restored from 76% to 91%, while the biatrial contractility increased from 82 to 96%. Shorter AF duration before surgery was a positive predictor of SR recovery and atrial contractility ($p = 0.005$), while pulmonary artery pressure and patient age negatively affected these indicators ($p = 0.041$ and $p = 0.038$, respectively). The presence of SR early after surgery was not a significant predictor of AF freedom. At the same time, according to the long-term observations, patients maintaining a regular atrial heart rate had positive indicators of atrial systolic function restoration and a positive dynamics of a decrease in atrial volumes.

Conclusion SR and restoration of left atrial contractility are two interrelated goals of the maze procedure. The negative factors associated with the failure of surgical treatment of AF are increased pressure in the pulmonary artery, long-term AF before surgery, and the age of patients.

Keywords Atrial fibrillation • Sinus rhythm • “Maze” procedure • Atrial contractility

Received: 17.02.2022; received in revised form: 21.04.2022, 18.05.2022; accepted: 11.06.2022

Список сокращений

ФП – фибрилляция предсердий	ТК – трикуспидальный клапан
ЛП – левое предсердие	ИБС – ишемическая болезнь сердца
СР – синусовый ритм	ЭКГ – электрокардиография
ЛЖ – левый желудочек	ЭхоКГ – эхокардиография
МК – митральный клапан	

Введение

Процедура «Лабиринт» в различных модификациях разработана для устранения фибрилляции предсердий (ФП), восстановления синусового ритма (СР) и сократительной функции предсердий [1–3]. Многие авторы указывают на восстановление сократимости предсердий у большинства пациентов после хирургического лечения ФП [3–7]. При этом имеются противоречивые данные относительно степени восстановления предсердий в зависимости от использованной техники [8].

Для наиболее точного определения сократимости предсердий показано использование speckle-tracking эхокардиографии (ЭхоКГ) – количественной ультразвуковой методики точной оценки функции миокарда путем анализа движения спеклов, выявленных на стандартных 2-мерных сонограммах [9–12]. Несмотря на то что новый метод введен исключительно для анализа функции левого желудочка (ЛЖ), результаты нескольких недавних исследований продемонстрировали возможность его применения и в других камерах сердца, например, в левом предсердии (ЛП) [13]. Однако в большинстве случаев для анализа отдаленных результатов в настоящее время используют доплер-эхокардиографию с оценкой E/A-волн ввиду недостаточного аппаратного обеспечения и опыта специалистов [14–16]. Сокращение предсердий эффективно, когда пик А обнаруживают в трансклапанном потоке. Если насосная функция предсердий не восстанавливается, волна А не определяется и преимущества, вытекающие из хирургического лечения ФП, могут быть незначительными, поскольку, с одной стороны, застой крови в предсердиях сохраняется, тем самым оставляя неизменным риск тромбоэмболии, а с другой стороны, гемодинамические показатели сердца продолжают ухудшаться в результате потери вклада предсердий в сердечный выброс. Так как консервативное лечение ФП, как правило, неэффективно или дает нестойкий, кратковременный эффект, наибольший интерес исследователей сфокусирован именно на результатах хирургического лечения данной патологии.

Материалы и методы

Для исследования отобраны пациенты, перенесшие «открытые» кардиохирургические вмешательства (клапанная коррекция и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с хирургическим

лечением ФП по классической (cut-and-sew) методике «Лабиринт-3»). Всего за период 2012–2016 гг. оперировано 217 таких больных. Среди них 145 (63%) мужчин, средний возраст которых на момент операции составил 65 (45–82) лет. 40 (18,4%) пациентов имели пароксизмальную, 38 (17,5%) – персистирующую, 139 (64,1%) – длительно персистирующую форму ФП. Средняя продолжительность ФП до операции составила 27,4 (1–200) мес. Показаниями для процедуры «Лабиринт-3» являлись неэффективность антиаритмической терапии и необходимость выполнения сочетанных вмешательств на сердце в соответствии с последними рекомендациями по лечению ФП (ACC/AHA Guidelines 2019) [17]. Средний период наблюдения составил 47 (1–100) мес. Исследование не получало одобрение локального этического комитета ввиду ретроспективного анализа непосредственных и отдаленных результатов по данным медицинских документов пациентов.

В раннем послеоперационном периоде сердечный ритм контролировали с помощью стандартной 12-канальной электрокардиографии (ЭКГ). Далее в различные сроки наблюдения ЭКГ дополнена 24-часовым холтеровским мониторингом (по показаниям). Всем больным выполнена стандартная 2-мерная трансторакальная эхокардиография с помощью ультразвуковой системы Philips (Epic 7, Кембридж, Массачусетс, США). Оценены структурные изменения предсердий и динамика их сократимости в различные сроки отдаленного наблюдения. Скорость трансмитрального потока измерена на уровне митрального клапана (МК) из апикальной четырехкамерной позиции с определением пиковой скорости ранней (волна E) и поздней (волна A) волн наполнения. Получено соотношение E/A, отражающее вклад предсердий в диастолическое наполнение желудочков.

Характеристика пациентов

Данные анамнеза, ЭхоКГ-параметры и функциональный статус пациентов представлены в табл. 1. Исходно большинство больных имели III функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA (New York Heart Association Functional Classification), преобладали лица мужского пола, пациентов с I ФК не было.

Учитывая, что большинство больных имели порок МК, остановимся на этиологии порока подробнее.

При отсутствии ИБС и структурной патологии МК, митральную недостаточность считали аритмогенной (77%) вследствие увеличения полости ЛП. Остальные пациенты имели хроническую ревматическую болезнь сердца, миксоматозную дисплазию створок МК, отрыв хорд задней створки МК. При этом патология МК в большинстве случаев сочеталась с недостаточностью трикуспидального клапана (ТК). Аортальный порок развивался вследствие возрастных дегенеративных изменений (зачастую двустворчатого клапана), ревматической болезни или недостаточности из-за патологии восходящей аорты. При наличии ИБС, как правило, обнаружена ишемическая митральная недостаточность как результат дисфункции ЛЖ, папиллярных мышц и митральной аннулодилатации.

Хирургические аспекты выполненных вмешательств

После стандартной бикавальной канюляции в условиях нормотермии выполнены пережатие аорты и холодовая кардиopleгия по дель Нидо. Далее вскрыты оба предсердия и применена схема классического «Лабиринта-3» (cut-and-sew). Единственным отличием было то, что линию на фиброзное кольцо МК (с поперечным наложением на коронарный синус снаружи и изнутри ЛП) и ТК выполняли с помощью криозонда. После этого проведено сочетанное вмешательство на сердце. В качестве коррекции митрального порока в большинстве случаев проводили

редукционную пластику МК – 116 (70,7%) больным. При остаточной регургитации у 19 пациентов использовали шов О. Алфиери. Аннулопластику ТК выполняли по методике де Вега нитью этибонд 2-0 с прокладками. Удовлетворительной считали пластику МК и ТК при I степени регургитации по данным контрольной транспищеводной эхокардиографии. При коронарном шунтировании у большинства пациентов старались использовать две внутригрудные артерии, коэффициент шунтирования составил 2,1. Операцию заканчивали по стандартной методике кардиохирургических вмешательств.

В послеоперационном периоде всем больным проведена насыщающая и поддерживающая терапия кордароном по схеме 1 200 мг в течение 24 ч внутривенно в первый послеоперационный день, затем по 200 мг перорально каждые 8 ч до выписки из стационара, далее по 200 мг ежедневно в течение трех – шести месяцев.

У пациентов с СР или эктопическим предсердным ритмом с частотой сердечных сокращений ниже 70 ударов в минуту использовали временный электрокардиостимулятор на уровне 80 ударов в минуту с целью предотвращения наджелудочковых эктопических сокращений, возникновения ФП и содействия восстановлению электрической активности предсердий. В случаях послеоперационных рецидивов предсердной тахикардии, не поддающихся медикаментозному лечению, выполнена электроимпульсная терапия.

Таблица 1. Предоперационные данные пациентов
Table 1. Preoperative patient data

Показатель / Parameter	n = 217
Возраст, Ме, лет / Age, Me, yrs	64 (54–75)
Мужчины / Male, n %	145 (63,0)
Длительность ФП, Ме, мес. / Preoperative duration of AF, Me, months	27,4 (1–200)
Пароксизмальная / Paroxysmal, n (%)	40 (18,4)
Персистирующая / Persistent, n (%)	38 (17,5)
Длительно персистирующая / Long-standing persistent, n (%)	139 (64,1)
Объем ЛП, Ме, мл ³ / LA Volume, Me, mL ³	138,8 (50–450)
КДО ЛЖ, Ме, мл ³ / LVEDV, Me, mL ³	140,7 (51–335)
ФВ ЛЖ / LV EF, Me, %	45,8 (20–71)
Систолическое давление в ЛА, Ме, мм рт. ст. / Systolic PAP, Me, mmHg	46,1 (17–84)
АГ / АН, n (%)	154 (71)
Сахарный диабет / Diabetes, n (%)	18 (8,3)
Тромбоэмболии / Thromboembolic events, n (%)	8 (3,7)
Функциональный класс / Functional class (NYHA), n (%)	
II	12 (5,5)
III	186 (85,7)
IV	19 (8,8)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ЛА – легочная артерия; ЛП – левое предсердие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Note: AF – atrial fibrillation; АН – arterial hypertension; LA – left atrium; LV EF – left ventricle ejection fraction; LVEDV – Left ventricle end diastolic volume; NYHA – New York Heart Association; PAP – pulmonary artery pressure.

В соответствии с рекомендациями по лечению ФП (ACC/ANA Guidelines 2019), хирургическое лечение проведено при неэффективности антиаритмической терапии и необходимости сочетанных процедур на сердце.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США). Проверка соответствия показателей переменных нормальному распределению внутри выборок проведена с помощью разведочного анализа с включением критериев Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова, гистограмм, Q-Q-графиков. Показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего значения по выборке и его стандартного отклонения ($\bar{X} \pm sd$). Показатели с распределением, отличающимся от нормального, – в виде медианы и межквартильного размаха либо минимальных и максимальных значений (Me, Q1–Q3). При нормальном распределении количественных показателей для проверки нулевой гипотезы (H0) использовали парные t-критерии Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. При распределении, отличающимся от нормального, для оценки статистически достоверной разницы между номинативными показателями применяли метод χ^2 ; для связанных выборок – W-критерий Уилкоксона. Для определения степени выраженности взаимосвязей между показателями использовали корреляционный анализ с подсчетом коэффициента корреляции Пирсона (r) и его достоверности (при $p < 0,05$ корреляционная взаимосвязь считалась достоверной) при параметрическом распределении

и коэффициент корреляции Спирмена при непараметрическом распределении (либо, если обе переменные ранговые). Различия показателей между группами определяли как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Спектр сочетанных вмешательств и интраоперационные данные представлены в табл. 2. В большинстве случаев, около 60%, пациенты имели изолированные клапанные пороки, в 28% случаев – клапанную патологию и ИБС, в остальных случаях (12%) – изолированную ИБС.

Послеоперационные данные представлены в табл. 3.

При выписке из стационара пациенты имели следующие ЭКГ-показатели ритма: СР – 151 (72,2%), ФП – 15 (7,2%), другие нарушения ритма (трепетание предсердий, предсердные тахикардии) – 23 (11%), ритм имплантированного электрокардиостимулятора по поводу атриовентрикулярной блокады и/или синдрома слабости синусового узла – 20 (9,6%). В течение периода наблюдения (среднее 47 мес.) зарегистрировано 16 летальных исходов (10 – прогрессирование сердечной недостаточности, 6 – некардиальные причины). По поводу рецидива ФП и других нарушений ритма сердца выполнены 25 эндоваскулярных радиочастотных абляций с успешным восстановлением СР у 19 пациентов. Таким образом, СР сохранялся у 149 (71,9%) больных, ФП и другие нарушения ритма сердца, резистентные к фармакологической и электроимпульсной терапии, – у 14 (6,8%), выполнена имплантация электрокардиостимулятора 44 (21,3%) больным.

Таблица 2. Спектр сочетанных вмешательств и интраоперационные параметры
Table 2. Spectrum of combined interventions and intraoperative parameters

Показатель / Parameter	n = 217
Коррекция приобретенных пороков сердца / Correction of acquired heart defects, n (%)	130 (59,9)
АКШ + ППС / CABG + AHD, n (%)	62 (28,6)
АКШ / CABG, n (%)	25 (11,5)
Вмешательства на МК (всего) / MV intervention (total), n (%)	164 (100)
пластика полоской / band repair	97 (59,1)
пластика кольцом / ring repair	19 (11,6)
механический протез / mechanical prosthesis	40 (24,4)
биологический протез / bioprosthesis	8 (4,9)
Протезирование АК / AVR, n, (%)	29 (13,4)
Вмешательства на ТК, n (протез) / TV intervention, n (prosthesis)	117 (1)
Пластика ЛЖ / LV repair, n (%)	7 (3,2)
Вмешательства на восходящей аорте / Ascending aorta intervention, n (%)	2 (0,9)
Продолжительность искусственного кровообращения, мин, Me / Duration of cardiopulmonary bypass, min, Me	105 (56–292)
Продолжительность ишемии миокарда, мин, Me / Duration of myocardial ischemia, min, Me	74 (35–156)

Примечание: АК – аортальный клапан; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЛЖ – левый желудочек; МК – митральный клапан; ППС – приобретенные пороки сердца; ТК – трикуспидальный клапан.

Note: AHD – acquired heart defects; AVR – aortic valve replacement; CABG – coronary artery bypass grafting; LV – left ventricle; MV – mitral valve; TV – tricuspid valve.

Результаты нашего исследования подтвердили, что процессы ремоделирования происходят в обоих предсердиях после операции «Лабиринт-3». Положительная динамика уменьшения объемов предсердий зарегистрирована у пациентов, сохраняющих регулярный ритм сердца. При этом полученные данные ЭхоКГ доказывают значительное функциональное ремоделирование обоих предсердий в отдаленные сроки наблюдения (табл. 4).

На раннем этапе наблюдения (1–3 мес.) только у 76% пациентов со стабильным СР наблюдалось восстановление сократимости ЛП, однако в течение последующего периода этот показатель достиг 91%, что соотносилось с контрактильностью правого предсердия. Так, через 1–3 мес. восстановленная контрактильность обоих предсердий отмечена у 82% больных, в дальнейшем увеличившись до 93%. У пациентов, имевших постоянный спонтанный СР либо эффективную предсердную стимуляцию без эпизодов рецидива аритмии (почти 75% всей популяции), соотношение А/Е увеличилось до среднего значения 1,6 в средний срок наблюдения 47 мес.

Однофакторный анализ предикторов рецидива ФП показал, что статистически значимыми являются дооперационная продолжительность аритмологического анамнеза более 36 мес., невосстановленный СР при выписке и старший возраст больного. Однако при многофакторном анализе невосстановленный СР при выписке не выступал значимым предиктором рецидива ФП (табл. 5).

Для оценки возможных предикторов отсутствия восстановления сократимости ЛП в статистическую модель введены параметры, указанные в табл. 6. Таким образом, значимыми предикторами отсутствия восстановления транспортной функции ЛП определены продолжительность ФП и давление в легочной артерии до операции ($p = 0,017$ и $0,024$ соответственно). Другие факторы не были статистически достоверными предикторами отсутствия восстановления сократимости ЛП.

Для уточнения значимости негативного вклада в восстановление систолической функции предсердий применена модель Кокса с несколькими событиями: длительность существования ФП ($p = 0,005$),

Таблица 3. Послеоперационные данные пациентов
Table 3. Postoperative patients' data

Показатель / Parameter	n = 217
Длительность нахождения в отделении реанимации, дни, Ме / Length of stay in the intensive care unit, days, Me	3,05 (1–65)
Длительность госпитализации, дни, Ме / Duration of hospitalization, days, Me	14,7 (10–65)
Инотропная поддержка / Inotropic support, n (%)	133 (61,3)
Рестернотомия / Resternotomy, n (%)	14 (6,5)
ОНМК / ADCC, n (%)	8 (3,7)
Вспомогательные устройства / Mechanical support, n (%)	6 (2,8)
ОССН / ACVI, n (%)	4 (1,8)
СПОН / MOFS, n (%)	4 (1,8)
Временный ЭКС / Temporary pacemaker, n (%)	150 (69,1)
Летальность / Mortality, n (%)	8 (3,7)

Примечание: ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения; ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность; СПОН – синдром полиорганной недостаточности; ЭКС – электрокардиостимулятор.

Note: ACVI – acute cardiovascular insufficiency; ADCC – acute disorders of cerebral circulation; MOFS – multiple organ failure syndrome.

Таблица 4. Результаты данных ЭхоКГ у пациентов до и после операции «Лабиринт-3»
Table 4. Echocardiography data results in patients before and after maze-3 surgery

Параметр / Parameter	До операции / Before surgery	После операции / After surgery	p
Поперечный размер ЛП в апикальной позиции, мм, Ме / Transverse LA size in apical position, mm, Me	60 (34–113)	52 (34–80)	0,007
Объем ЛП, мл ³ , Ме / LA Volume, ml ³ , Me	138,8 (50–450)	115 (50–380)	0,0001
Поперечный размер ПП в парастеральной позиции, мм, Ме / Transverse size of the RA in the parasternal position, mm, Me	45 (29–73)	43 (29–65)	0,004
Продольный размер ПП в апикальной позиции, мм, Ме / Longitudinal size of the RA in the apical position, mm, Me	60 (34–97)	58 (35–75)	0,0051
Площадь ПП из апикальной 4-камерной позиции, см ² , Ме / RA area from the apical 4-chamber position, cm ² , Me	27 (9,86–70,8)	25 (9,57–48,7)	0,0003
ФВ ЛЖ / LV EF, %, Ме	48 (20–71)	48 (20–65)	0,013

Примечание: ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Note: LA – left atrium; LV EF – left ventricle ejection fraction; RA – right atrium.

систолическое давление в легочной артерии более 45 мм рт. ст. ($p = 0,041$) и возраст пациентов ($p = 0,038$) (табл. 7).

Обсуждение

Уже более 30 лет процедура «Лабиринт» является золотым стандартом хирургического лечения ФП, несмотря на более длительное время ишемии миокарда и значительные риски кровотечения [18–20]. Именно по этой причине постепенно разрабатывают альтернативные источники энергии и упрощают схемы абляции [19–24]. Наиболее важной целью

процедуры служит устранение аритмии, чтобы восстановить сократимость предсердий для улучшения их транспортной функции. Это способствует увеличению ударного объема и влияет на формирование тромбов, что минимизирует тромбоэмболические события [6, 22, 25, 26].

ЛП участвует в заполнении ЛЖ посредством трех компонентов: фаза резервуара во время систолы, фаза кондукта во время ранней диастолы, а также фаза активной сократимости во время поздней диастолы [7]. Бустерная функция увеличенного ЛП – один из механизмов, компенсирующих сниженное

Таблица 5. Одно- и многофакторный анализ предикторов рецидива ФП в отдаленном периоде
Table 5. Univariate and multivariate analysis of freedom from AF predictors in the long-term period

Параметр / Parameter	Однофакторный анализ / Univariate analysis, p	Многофакторный анализ / Multivariate analysis ($\chi^2 = 19,441$; $df = 9$; $p = 0,025$)		
		ОР / HR	95% ДИ / 95% CI	p
Длительность ФП >36 мес. / AF duration >36 months	<0,0001	1,436	1,122–1,757	0,013
Отсутствие СР при выписке / Absence of SR at discharge	0,003	0,841	0,496–1,235	0,211
Возраст / Age	0,016	1,112	0,913–1,250	0,013
Пол / Gender	0,076			
Время ИМ / IMT	0,136			
Время ИК / CPT	0,241			
Систолическое давление в ЛА / Systolic PAP	0,095			
Размер ЛП / LA size	0,174			
КДО ЛЖ / LVEDV	0,261			
ФВ ЛЖ / LV EF	0,312			

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ИК – искусственное кровообращение; ИМ – ишемия миокарда; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ЛА – легочная артерия; ЛП – левое предсердие; ОР – отношение рисков; СР – синусовый ритм; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий.

Note: AF – atrial fibrillation; CI – confidence interval; CPT – cardiopulmonary bypass time; HR – hazard ratio; IMT – ischemic myocardium time; LA – left atrium; LV EF – left ventricle ejection fraction; LVEDV – left ventricle end diastolic volume; PAP – pulmonary artery pressure; SR – sinus rhythm.

Таблица 6. Одно- и многофакторный анализ предикторов отсутствия восстановления сократимости левого предсердия
Table 6. Univariate and multivariate analysis of lack of recovery of left atrium contractility predictors

Параметр / Parameter	Однофакторный анализ / Univariate analysis, p	Многофакторный анализ / Multivariate analysis ($\chi^2 = 19,783$; $df = 9$; $p = 0,023$)		
		ОР / HR	95% ДИ / 95% CI	p
Длительность ФП >36 мес. / AF duration >36 months	<0,002	1,034	1,006–1,063	0,017
Давление в ЛА >45 мм рт. ст. / PAP >45 mm Hg	<0,0001	1,053	1,012–1,119	0,024
СР / SR	0,094			
Возраст / Age	0,263			
Пол / Gender	0,176			
Время ИМ / IMT	0,195			
Время ИК / CPT	0,313			
Размер ЛП / LA size	0,091			
КДО ЛЖ / LVEDV	0,317			
ФВ ЛЖ / LV EF	0,335			

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ИК – искусственное кровообращение; ИМ – ишемия миокарда; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ЛА – легочная артерия; ЛП – левое предсердие; ОР – отношение рисков; СР – синусовый ритм; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий.

Note: AF – atrial fibrillation; CI – confidence interval; CPT – cardiopulmonary bypass time; HR – hazard ratio; IMT – ischemic myocardium time; LA – left atrium; LV EF – left ventricle ejection fraction; LVEDV – left ventricle end diastolic volume; PAP – pulmonary artery pressure; SR – sinus rhythm.

ранее заполнение, в то время как потеря предсердного вклада уменьшает сердечный выброс на 15–20% [2, 3].

В данном исследовании мы сосредоточили внимание на анализе транспортной функции обоих предсердий у пациентов относительно однородной группы со схожими клиническими характеристиками. Восстановление сократимости предсердий у больных происходило при наличии сохранного регулярного предсердного ритма с увеличением во времени. Представленная закономерность подчеркивает необходимость длительного наблюдения за состоянием предсердного ритма и клинического статуса пациентов. Это может иметь важное значение, поскольку оценка наличия регулярного предсердного ритма определяет сроки возможного прекращения антикоагулянтной и антиаритмической терапии [27].

Можно предположить, что сократимость ЛП является вторичным явлением, которое следует за восстановлением СР (не во всех случаях) и, следовательно, способствует сохранению СР, в то время как раннее появление СР может быть временным событием, необязательно подразумевающим стабильность ритма. В этом случае главным фактором представляется выраженность структурного ремоделирования предсердий, протяженных фиброзных включений в структуре миокарда предсердий. Наличие таковых снижает вероятность восстановления транспортной функции предсердий. Возможно, наши последующие работы будут направлены на изучение этого вопроса.

Исходя из предположения, что восстановление СР и сократимости ЛП представляет собой две неразрывные части одного и того же процесса, мы попытались углубленно оценить возможные предикторы восстановления и поддержания транспортной функции предсердий в отдаленном периоде. Считаем, что изучение предикторов удерживания СР и восстановления транспортной функции предсердий поможет сделать отбор пациентов более персонализированным. Более того, дальнейшие исследования будут посвящены изучению степени деформации и трехмерного изменения сократимости предсердий на основании прогрессивного метода speckle-tracking ультразву-

ковой визуализации полостей сердца, возможно в сочетании с генетическими и нейрогуморальными механизмами, для определения дооперационных показаний к тому или иному методу хирургического лечения ФП с целью достижения наилучших результатов [3].

О значении давления в легочной артерии ранее сообщали G. Reyes и соавт. [27], но без статистически значимой достоверности. Ее реальный показатель, безусловно, нуждается в дальнейшем анализе, но может отражать тот факт, что длительно существующая патология МК, связанная с ФП, которая уже вызвала прогрессирующее увеличение легочного давления, представляет собой более серьезную и запущенную стадию заболевания, подразумевающую риск неуспеха процедуры «Лабиринт» [27]. По-видимому, легочная гипертензия отражает негативное влияние хронического состояния аритмии на успех процедуры и длительно существующего повышенного давления в малом круге кровообращения. На основе представленной концепции можно выдвинуть предложение о необходимости тщательного отбора пациентов, потенциальных кандидатов на хирургическую абляцию, при этом осознавая, что у больных с длительным анамнезом ФП и увеличенным давлением в легочной артерии, успех процедуры сомнителен.

Операция «Лабиринт» показана больным ФП в сочетании с другими структурными врожденными и приобретенными органическими заболеваниями сердца. Восстановление СР у этих пациентов улучшает симптоматику заболевания, а главное, избавляет от возможных тромбоэмболических осложнений, что в свою очередь позволяет отменить антикоагулянтную терапию в отдаленные сроки после операции. Так как консервативное лечение ФП, как правило, неэффективно или дает нестойкий кратковременный эффект, наибольший интерес исследователей сфокусирован именно на результатах хирургического лечения данной патологии.

Заключение

Синусовый ритм и восстановление сократимости предсердий – две взаимосвязанные цели процедуры «Лабиринт». Негативными факторами, ведущими к неуспеху хирургического лечения ФП,

Таблица 7. Модель Кокса с несколькими событиями для определения отсутствия восстановления сократительной способности левого предсердия

Table 7. Multi-event Cox model to determine the lack of recovery of left atrium contractility

Параметр / Parameter	ОР / HR	95% ДИ / CI	p
Длительность ФП >36 мес. / AF duration >36 months	1,313	1,031–1,732	0,005
Систолическое давление в ЛА >45 мм рт. ст. / Systolic PAP >45 mm Hg	1,121	1,041–1,215	0,041
Возраст / Age	1,008	0,893–1,145	0,038

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ЛА – легочная артерия; ОР – отношение рисков; ФП – фибрилляция предсердий.
Note: AF – atrial fibrillation; CI – confidence interval; HR – hazard ratio; PAP – pulmonary artery pressure.

являются повышенное давление в легочной артерии, длительно существующая аритмия до операции и старший возраст пациентов. Важным ограничением представленного исследования служит незначительный объем выборки, который не позволяет сделать окончательные выводы. Полученные в работе предварительные результаты должны быть подтверждены более крупными исследованиями, позволяющими детальнее описать негативное влияние длительно существующей аритмии на эффективность хирургического лечения.

Информация об авторах

Антипов Георгий Николаевич, кандидат медицинских наук заведующий кардиохирургическим отделением № 2 федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения РФ (г. Калининград), пос. Родники, Калининградская область, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7704-2669

Постол Анжелика Сергеевна, кандидат медицинских наук врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения РФ (г. Калининград), пос. Родники, Калининградская область, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0983-3773

Котов Сергей Николаевич, заведующий отделением функциональной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения РФ (г. Калининград), пос. Родники, Калининградская область, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4027-4159

Макарова Марина Осеевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры терапии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9007-5273

Шнейдер Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор главный врач федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения РФ (г. Калининград), пос. Родники, Калининградская область, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5572-3076

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Конфликт интересов

Г.Н. Антипов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Постол заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Н. Котов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.О. Макарова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Шнейдер заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Author Information Form

Antipov Georgy N., PhD, Head of the Cardiosurgical Department No. 2 of the Federal Center for High Medical Technologies (Kaliningrad), Rodniki village, Kaliningrad, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7704-2669

Postol Anzhelika S., PhD, doctor at the Department of surgical treatment of complex cardiac arrhythmias and electrocardiostimulation, Federal Center for High Medical Technologies (Kaliningrad), Rodniki village, Kaliningrad, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0983-3773

Kotov Sergey N., Head of the Functional Diagnostics Department, Federal Center for High Medical Technologies (Kaliningrad), Rodniki village, Kaliningrad, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4027-4159

Makarova Marina O., PhD., Associate Professor of Therapy, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9007-5273

Shneider Yuriy A., PhD, Professor, Head of the Federal Center for High Medical Technologies (Kaliningrad), Rodniki village, Kaliningrad, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5572-3076

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. Случай успешного хирургического лечения фибрилляции предсердий с помощью криомодификации операции «Лабиринт». Бюллетень медицинских интернетконференций, 2013; 3 (3): 490–494.
2. Cox J.L., Malaisrie S.C., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. The electrophysiologic basis for lesions of the contemporary Maze operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Feb;157(2):584-590. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.007.
3. Kislitsina O.N., Cox J.L., Shah S.J., Malaisrie S.C., Kruse J., Liu M., Andrei A.C., McCarthy P.M. Preoperative left atrial strain abnormalities are associated with the development of postoperative atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* ;164(3):917-924. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.130.
4. Tinetti M., Costello R., Cardenas C., Piazza A., Iglesias R., Baranchuk A. Persistent atrial fibrillation is associated with inability to recover atrial contractility after MAZE IV surgery in rheumatic disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(8):999-1004. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03458.x.
5. Nitta T., Ishii Y., Fujii M., Miyagi Y., Sakamoto S., Hiromoto A., Imura H. Restoration of sinus rhythm and atrial transport function after the maze procedure: U lesion set versus box lesion set. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(4):1062-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.108.
6. Loardi C., Alamanni F., Galli C., Naliato M., Veglia F., Zanobini M., Pepi M. Surgical Treatment of Concomitant Atrial Fibrillation: Focus onto Atrial Contractility. *Biomed Res Int.* 2015;2015:274817. doi: 10.1155/2015/274817.
7. Бокерия Л.А., Турдубаев А.К., Макаренко В.Н., Меликулов А.Х., Мироненко М.Ю., Сергеев А.В. Оценка ремоделирования предсердий у пациентов после операции «лабиринт». *Анналы аритмологии*, 2017, Т.14 №3, с.136-141. DOI: 10.15275/annaritmol.2017.3.2
8. Buber J., Luria D., Sternik L., Kuperstein R., Grupper A., Goldenberg I., Raanani E., Feinberg M.S., Nof E., Eldar M., Glikson M. Morphological features of the P-waves at surface electrocardiogram as surrogate to mechanical function of the left atrium following a successful modified maze procedure. *Europace.* 2014;16(4):578-86. doi: 10.1093/europace/eut248.
9. Cameli M., Mondillo S., Galderisi M., Mandoli G.E., Ballo P., Nistri S., Capo V., D'Ascenzi F., D'Andrea A., Esposito R., Gallina S., Montisci R., Novo G., Rossi A., Mele D., Agricola E. L'ecocardiografia speckle tracking: roadmap per la misurazione e l'utilizzo clinico [Speckle tracking echocardiography: a practical guide]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017;18(4):253-269. Italian. doi: 10.1714/2683.27469.
10. Pathan F., D'Elia N., Nolan M.T., Marwick T.H., Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):59-70.e8. doi: 10.1016/j.echo.2016.09.007.
11. Luis S.A., Pellikka P.A. Is Speckle Tracking Imaging Ready for Prime Time in Current Echo Clinical Practice? *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(5-6):437-445. doi: 10.1016/j.pcad.2018.11.001.
12. Mandoli G.E., Pastore M.C., Vasilijevaite K., Cameli P., D'Ascenzi F., Focardi M., Mondillo S., Cameli M. Speckle tracking stress echocardiography: A valuable diagnostic technique or a burden for everyday practice? *Echocardiography.* 2020;37(12):2123-2129. doi: 10.1111/echo.14894.
13. Cameli M., Mandoli G.E., Loiacono F., Sparla S., Iardino E., Mondillo S. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2016;220:208-13. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.197.
14. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В., Бугова Е.А. Оценка состояния предсердий по данным ЭКГ высокого разрешения и эхокардиографии у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией. *Российский кардиологический журнал.* 2001; 3 (29):14-19.
15. Атьков О. Ю., Балахонова Т. В., Горохова С. Г.; под ред. О. Ю. Атькова. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. М.: Эксмо, 2009. 400 с.
16. Арутюнян В.Б., Чрагян В.А., Осетрова О.А.. Непосредственные и отдаленные результаты операции левопредсердного «лабиринта» у пациентов с ишемической болезнью сердца и патологией митрального клапана. *Пермский медицинский журнал.* 2017;34(1): 19-25.
17. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr, Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Furie K.L., Heidenreich P.A., Murray K.T., Shea J.B., Tracy C.M., Yancy C.W. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):e125-e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
18. Антипов Г. Н., Постол А. С., Котов С. Н., Макарова М. О., Шнейдер Ю. А. Сравнение биатриальной и левопредсердной процедур «лабиринт» при сочетанных операциях на сердце. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2020;13(1):17-23. doi: 10.17116/kardio20201301117
19. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Фатулаев З.Ф., Климчук И.Я., М.Ю. Мироненко, Диасамидзе К.Э., Санакоев М.К., Шварц В.А.. Методика операции «лабиринт IIIБ» в хирургии фибрилляции предсердий, осложненной аритмогенной митральной недостаточностью. *Анналы аритмологии.* 2020;17(2):68-83. doi: 10.15275/annaritmol.2020.2.1
20. Cox J.L., Churyla A., Malaisrie S.C., Kruse J., Pham D.T., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. When Is a Maze Procedure a Maze Procedure? *Can J Cardiol.* 2018;34(11):1482-1491. doi: 10.1016/j.cjca.2018.05.008.
21. Lönnerholm S., Blomström P., Nilsson L., Blomström-Lundqvist C. Long-term effects of the maze procedure on atrial size and mechanical function. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(3):916-20. doi: 10.1016/j.athoracur.2007.10.090.
22. Jin Y., Wang H.S., Han J.S., Zhang J., Zhang Y.J., Xin F.R., Yu Y., Zhao Y. Recovery of atrial contractile function after cut-and-sew maze for long-standing persistent valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2021;324:84-89. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.010.
23. Sie H.T., Beukema W.P., Ramdat Misier A.R., Elvan A., Ennema J.J., Wellens H.J. The radiofrequency modified maze procedure. A less invasive surgical approach to atrial fibrillation during open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19(4):443-7. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00595-4.
24. Gaynor S.L., Diodato M.D., Prasad S.M., Ishii Y., Schuessler R.B., Bailey M.S., Damiano N.R., Bloch J.B., Moon M.R., Damiano R.J. Jr. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(4):535-42. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.044.
25. Cox J.L., Churyla A., Malaisrie S.C., Pham D.T., Kruse J., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. A Hybrid Maze Procedure for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2019 ;107(2):610-618. doi: 10.1016/j.athoracur.2018.06.064.
26. Одаренко Ю.Н., Рутковская Н.В., Горбунова Е.В., Хоменко Е.А., Кокорин С.Г., Барбараш Л.С. Применение биопротезов в хирургии митральных пороков: возможности отказа от антикоагулянтной терапии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2018;7(3):72-82. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-3-72-82>.
27. Reyes G., Benedicto A., Bustamante J., Sarraj A., Nuche J.M., Alvarez P., Duarte J. Restoration of atrial contractility after surgical cryoablation: clinical, electrical and mechanical results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(4):609-12. doi: 10.1510/icvts.2009.208173.

REFERENCES

1. Bokerija L.A., Bokerija O.L., Biniashvili M.B. Sluchaj uspešnogo hirurģičeskogo lečenija fibriljacii predserdij s pomoshh'ju kriomodifikacii operacii «Labirint». Bjulleten' medicinskih internetkonferencij, 2013; 3 (3): 490–494 (In Russian)
2. Cox J.L., Malaisrie S.C., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. The electrophysiologic basis for lesions of the contemporary Maze operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Feb;157(2):584-590. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.007.
3. Kislitsina O.N., Cox J.L., Shah S.J., Malaisrie S.C., Kruse J., Liu M., Andrei A.C., McCarthy P.M. Preoperative left atrial strain abnormalities are associated with the development of postoperative atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.*;164(3):917-924. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.130.
4. Tinetti M., Costello R., Cardenas C., Piazza A., Iglesias R., Baranchuk A. Persistent atrial fibrillation is associated with inability to recover atrial contractility after MAZE IV surgery in rheumatic disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(8):999-1004. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03458.x.
5. Nitta T., Ishii Y., Fujii M., Miyagi Y., Sakamoto S., Hiramoto A., Imura H. Restoration of sinus rhythm and atrial transport function after the maze procedure: U lesion set versus box lesion set. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(4):1062-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.108.
6. Loardi C., Alamanni F., Galli C., Naliato M., Veglia F., Zanobini M., Pepi M. Surgical Treatment of Concomitant Atrial Fibrillation: Focus onto Atrial Contractility. *Biomed Res Int.* 2015;2015:274817. doi: 10.1155/2015/274817.
7. Bokerija L.A., Turdubaev A.K., Makarenko V.N., Melikulov A.H., Mironenko M.Ju., Sergeev A.V. Ocenka remodelirovanija predserdij u pacientov posle operacii «labirint». *Annaly aritmologii,* 2017, T.14 №3, s.136-141. doi: 10.15275/annaritmol.2017.3.2 (In Russian)
8. Buber J., Luria D., Sternik L., Kuperstein R., Grupper A., Goldenberg I., Raanani E., Feinberg M.S., Nof E., Eldar M., Glikson M. Morphological features of the P-waves at surface electrocardiogram as surrogate to mechanical function of the left atrium following a successful modified maze procedure. *Europace.* 2014;16(4):578-86. doi: 10.1093/europace/eut248.
9. Cameli M., Mondillo S., Galderisi M., Mandoli G.E., Ballo P., Nistri S., Capo V., D'Ascenzi F., D'Andrea A., Esposito R., Gallina S., Montisci R., Novo G., Rossi A., Mele D., Agricola E. L'ecocardiografia speckle tracking: roadmap per la misurazione e l'utilizzo clinico [Speckle tracking echocardiography: a practical guide]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017;18(4):253-269. Italian. doi: 10.1714/2683.27469.
10. Pathan F., D'Elia N., Nolan M.T., Marwick T.H., Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):59-70.e8. doi: 10.1016/j.echo.2016.09.007.
11. Luis S.A., Pellikka P.A. Is Speckle Tracking Imaging Ready for Prime Time in Current Echo Clinical Practice? *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(5-6):437-445. doi: 10.1016/j.pcad.2018.11.001.
12. Mandoli G.E., Pastore M.C., Vasilijevaite K., Cameli P., D'Ascenzi F., Focardi M., Mondillo S., Cameli M. Speckle tracking stress echocardiography: A valuable diagnostic technique or a burden for everyday practice? *Echocardiography.* 2020;37(12):2123-2129. doi: 10.1111/echo.14894.
13. Cameli M., Mandoli G.E., Loiacono F., Sparla S., Iardino E., Mondillo S. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2016;220:208-13. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.197.
14. Storozhakov G.I., Vereshhagina G.S., Malysheva N.V., Bugova E.A. Ocenka sostojanija predserdij po dannym JeKG vysokogo razreshenija i jehokardiografii u bol'nyh s paroksizmal'noj mercatel'noj aritmiej. *Rossijskij kardiologičeskij zhurnal.* 2001; 3 (29):14-19 (In Russian)
15. At'kov O. Ju., Balahonova T. V., Gorohova S. G.; pod red. O. Ju. At'kova. Ul'trazvukovoe issledovanie serdca i sosudov. Moscow:Jeksmo, 2009. (In Russian)
16. Arutjunjan V.B., Chragjan V.A., Osetrova O.A.. Neposredstvennye i otdalennye rezul'taty operacii levopredserdnogo «labirinta» u pacientov s ishemičeskjoj bolezn'ju serdca i patologiej mitral'nogo klapana. *Permskij medicinskij zhurnal.* 2017;34(1):19-25. (In Russian)
17. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr, Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Furie K.L., Heidenreich P.A., Murray K.T., Shea J.B., Tracy C.M., Yancy C.W. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140(2):e125-e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
18. Antipov G. N., Postol A. S., Kotov S. N., Makarova M. O., Shnejder Ju. A. Sravnenie biatrial'noj i levopredserdnoj procedur «labirint» pri sochetannyh operacijah na serdce. *Kardiologija i serdečno-sosudistaja hirurgija.* 2020;13(1):17-23. doi: 10.17116/kardio20201301117 (In Russian)
19. Bokerija L.A., Bokerija O.L., Fatulaev Z.F., Klimchuk I.Ja., M.Ju. Mironenko, Diasamidze K.Je., Sanakoev M.K., Shvarc V.A.. Metodika operacii «labirint IIIb» v hirurgii fibriljacii predserdij, oslozhennoj aritmogennoj mitral'noj nedostatočnost'ju. *Annaly aritmologii.* 2020;17(2):68-83. doi: 10.15275/annaritmol.2020.2.1 (In Russian)
20. Cox J.L., Churyla A., Malaisrie S.C., Kruse J., Pham D.T., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. When Is a Maze Procedure a Maze Procedure? *Can J Cardiol.* 2018;34(11):1482-1491. doi: 10.1016/j.cjca.2018.05.008.
21. Lönnerholm S., Blomström P., Nilsson L., Blomström-Lundqvist C. Long-term effects of the maze procedure on atrial size and mechanical function. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(3):916-20. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.10.090.
22. Jin Y., Wang H.S., Han J.S., Zhang J., Zhang Y.J., Xin F.R., Yu Y., Zhao Y. Recovery of atrial contractile function after cut-and-sew maze for long-standing persistent valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2021;324:84-89. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.010.
23. Sie H.T., Beukema W.P., Ramdat Misier A.R., Elvan A., Ennema J.J., Wellens H.J. The radiofrequency modified maze procedure. A less invasive surgical approach to atrial fibrillation during open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19(4):443-7. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00595-4.
24. Gaynor S.L., Diodato M.D., Prasad S.M., Ishii Y., Schuessler R.B., Bailey M.S., Damiano N.R., Bloch J.B., Moon M.R., Damiano R.J. Jr. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(4):535-42. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.044.
25. Cox J.L., Churyla A., Malaisrie S.C., Pham D.T., Kruse J., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. A Hybrid Maze Procedure for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2019 ;107(2):610-618. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.06.064.
26. Odarenko Ju.N., Rutkovskaja N.V., Gorbunova E.V., Homenko E.A., Kokorin S.G., Barbarash L.S. Primenenie bioprotezov v hirurgii mitral'nyh porokov: vozmožnosti otkaza ot antikoagulantnoj terapii. *Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij.* 2018;7(3):72-82. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-3-72-82 (In Russian)
27. Reyes G., Benedicto A., Bustamante J., Sarraj A., Nuche J.M., Alvarez P., Duarte J. Restoration of atrial contractility after surgical cryoablation: clinical, electrical and mechanical results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(4):609-12. doi: 10.1510/icvts.2009.208173.

Для цитирования: Антипов Г.Н., Постол А.С., Котов С.Н., Макарова М.О., Шнейдер Ю.А. Оценка сократимости и ремоделирования предсердий после процедуры «Лабиринт-3» при сочетанных вмешательствах на сердце. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(3): 29-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-29-39

To cite: Antipov G.N., Postol A.S., Kotov S.N., Makarova M.O., Schneider Yu.A. Evaluation of atrial contractility and remodeling after the Maze-3 procedure with combined heart interventions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3): 29-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-29-39



УДК 616-01

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-40-50

ОЦЕНКА РИСКА ОТДАЛЕННЫХ СМЕРТЕЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Е.О. Налесник, А.Н. Репин

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

Основные положения

- Оценена частота отдаленных фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническим коронарным синдромом, подвергнутых выборочным (не экстренным) чрескожным коронарным вмешательствам.
- Создана модель стратификации риска отдаленных смертельных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническим коронарным синдромом, подвергнутых выборочным чрескожным коронарным вмешательствам.

Цель

Определить частоту отдаленных фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническим коронарным синдромом, подвергнутых выборочным чрескожным коронарным вмешательствам, и создать модель стратификации их риска.

Материалы и методы

В исследование последовательно включено 150 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и показаниями к эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. После чрескожного коронарного вмешательства больных в течение года наблюдали в амбулаторно-поликлиническом отделении. Частота фатальных сердечно-сосудистых осложнений оценена посредством телефонного интервью через 6 лет после индексного вмешательства.

Результаты

Фатальные сердечно-сосудистые осложнения отмечены у 10,6% включенных в исследование пациентов. Выживаемость через 6 лет после включения в исследование составила 86,1%. Значимыми предикторами сердечно-сосудистой смерти, включенными в модель оценки индивидуального риска, были следующие исходные переменные: функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA (отношение шансов (ОШ) 0,06, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,003–1,106), тощаковый уровень глюкозы в плазме крови (ОШ 0,07, 95% ДИ 0,12–0,43), фибрилляция предсердий (ОШ 43,1, 95% ДИ 2,01–922,01), а также значение креатинина в крови через год после индексного вмешательства (ОШ 1,14, 95% ДИ 1,0–1,3) и скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) (ОШ 1,4, 95% ДИ 1,09–1,81). Величина площади под кривой созданной модели AUC (Area Under Curve) составила 0,976 (95% ДИ 0,000–1,000).

Заключение

Предложенная модель оценки риска развития отдаленных фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническим коронарным синдромом, подвергнутых выборочным (не экстренным) ЧКВ, позволяет выявить группы больных с неблагоприятным отдаленным (шестилетним) прогнозом.

Ключевые слова

Ишемическая болезнь сердца • Отдаленные исходы • Чрескожное коронарное вмешательство • Сердечно-сосудистая смертность

Поступила в редакцию: 10.06.2022; поступила после доработки: 22.07.2022; принята к печати: 26.08.2022

RISK ASSESSMENT OF REMOTELY FATAL CARDIOVASCULAR EVENTS AFTER ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

E.O. Nalesnik, A.N. Repin

Для корреспонденции: Елена Олеговна Налесник, oliver@cardio-tomsk.ru; адрес: ул. Киевская, 111а, Томск, Россия, 634012
Corresponding author: Elena O. Nalesnik, oliver@cardio-tomsk.ru; address: 111a Kievskaya St., Tomsk, Russia, 634012

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

Highlights

- The frequency of long-term fatal cardiovascular complications in patients with chronic coronary syndrome subjected to selective (non-emergency) percutaneous coronary interventions was estimated.
- Risk stratification model of long-term fatal cardiovascular complications in patients with chronic coronary syndrome subjected to selective percutaneous coronary interventions has been created.

Aim	To determine the frequency of long-term fatal cardiovascular events (CVE) after elective percutaneous coronary interventions (PCI) and to develop a model for stratifying the risk of these events.
Methods	150 patients with chronic coronary syndrome and indications for endovascular myocardial revascularization were included in the research. After PCI the patients were observed on an outpatient basis for year. The frequency of fatal cardiovascular complications was estimated by telephone interview 6 years after the index intervention.
Results	Survival in the study group after 6 years was 86.1%. Fatal CVEs were reported in 10.6% of patients. The following baseline variables were significant predictors of cardiovascular death included in the individual risk assessment model: NYHA functional class of chronic heart failure (odds ratio (OR) 0.06, 95% confidence interval (CI) 0.003-1.106), lean plasma glucose level (OR 0.07, 95% CI 0.12-0.43), atrial fibrillation (OR 43.1, 95% CI 2.01-922.01), as well as the value of creatinine in the blood one year after the intervention (OR 1.14, 95% CI 1.0-1.3) and glomerular filtration rate (CKD-EPI) (OR 1.4, 95% CI 1.09-1.81). The area under the curve (AUC) of the developed model was 0.976 [95% CI 0,000-1,000].
Conclusion	The proposed risk stratification model of developing long-term fatal cardiovascular complications in patients with chronic coronary syndrome subjected to selective (non-emergency) PCI allows identifying patients with an unfavorable long-term (six-year) prognosis.
Keywords	Coronary heart disease • Long-term outcomes • Percutaneous coronary interventions • Cardiovascular mortality

Received: 10.06.2022; received in revised form: 22.07.2022; accepted: 26.08.2022

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ИМ – инфаркт миокарда	ФП – фибрилляция предсердий
ОР – относительный риск	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ОШ – отношение шансов	ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства

Введение

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении хронической ишемической болезни сердца (ИБС), патология остается ведущей причиной инвалидизации и смертности в мире [1]. Для объяснения разницы между ожидаемой выгодой от применяемых профилактических и лечебных мероприятий и реальными отдаленными показателями заболеваемости и смертности выдвинуто несколько причин, включая старение населения, рост распространенности сопутствующих заболеваний и трудности, связанные с доступом к медицинскому обслуживанию [2].

В 2017 г. опубликованы результаты нескольких важных исследований, которые расширяют возможности первичной и вторичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и контроля факторов риска, таких как дислипидемия, субклиническое воспаление, диабет, гипертония и нездоровый образ жизни. Все исследования проведены на фоне рекомендованной в настоящее время медикаментозной терапии, в частности описанной в рекомендациях Европейского кардиологического общества/Европейской ассоциации атеросклероза (ESC/EAS) [3, 4].

Исследования посвящены получению новых доказательств дополнительного уменьшения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и смертности путем снижения уровня липидов (ингибирование пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) [5], ингибирование переноса холестерина эфира [6]), уменьшения системного воспаления (ингибирование интерлейкина-1b) [7] и усиления антитромботической терапии (низкие дозы антагонистов фактора Ха) [8]. Поскольку заявленные методы лечения еще широко не протестированы в сочетании друг с другом и общепринятой терапией вследствие новизны и из-за практических и экономических ограничений, важной задачей на предстоящие годы является выбор пациентов, у которых дополнительное снижение риска покажет наибольшую эффективность. Вероятнее всего, в дополнительной пользе от применения агрессивной медикаментозной терапии будут нуждаться больные с высоким риском смертельных сердечно-сосудистых осложнений, особенно после реваскуляризации миокарда.

Цель исследования: определить частоту отдаленных фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническим коронарным синдромом, подвергнутых выборочному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), и создать модель стратификации их риска.

Материалы и методы

Выполнено проспективное наблюдательное исследование, в которое включено 150 пациентов, направленных на плановое эндоваскулярное вмешательство по поводу хронического коронарного синдрома со значимыми клиническими проявлениями. При определении показаний к эндоваскулярной реваскуляризации миокарда мы руководствовались национальными рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии [9, 10]. Критериями исключения являлись наличие тяжелых сопутствующих заболеваний с ожидаемой продолжительностью жизни пациента менее года, а также отсутствие подписанного больными информированного согласия. Период включения в исследование – с 2009 по 2011 г. До включения пациентов исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии СО РАМН (№ 126 от 14.12.2008). Общий период наблюдения в среднем составил 6 лет после индексного ЧКВ и закончился в 2017 г.

Селективная ангиография и стентирование коронарных артерий выполнены по стандартной методике с использованием компьютерной системы Digitron-3NAC (Siemens, Германия). Стенты с лекарственным покрытием составили 81% общего числа имплантированных устройств. Стентов с лекарственным покрытием первого поколения было 20,6%, второго поколения – 53,9%, третьего поко-

ления – 6,5%. Успешным считали вмешательство при остаточном стенозе целевого сегмента коронарной артерии менее 10 % от диаметра сосуда.

Исходно пациентам проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, которое повторено через год амбулаторного наблюдения. Кроме стандартно учитываемых при подобных исследованиях функциональных классов хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стенокардии, показателей эхокардиографии, характеризующих функцию миокарда, величин креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), толерантности к физическим нагрузкам, сопутствующей терапии подробно оценена частота госпитальных осложнений вмешательств – как технических, так и клинических. Через 6 лет после индексного ЧКВ проанализированы отдаленные исходы посредством телефонных интервью и изучения доступной медицинской документации. Фатальные сердечно-сосудистые осложнения через 6 лет после вмешательства явились первичной конечной точкой исследования. Исследуемые группы сформированы ретроспективно (две группы – больные со смертельными сердечно-сосудистыми осложнениями и без них). Исходная клинико-анамнестическая характеристика групп пациентов, а также объем поражения коронарных артерий и выполненных эндоваскулярных вмешательств опубликованы нами ранее [11].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics, версия 17.0 (SPSS Inc., США). Критерии Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро – Уилка использованы для оценки характера распределения признаков. Тест Левена применен для проверки гипотезы об однородности генеральных дисперсий. Количественные данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, \min и \max – минимальное и максимальное абсолютные значения показателя, или в виде $Me (Q1-Q3)$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – нижний и верхний квартили.

Критерии Стьюдента или Манна – Уитни применены для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей; критерии знаков и Уилкоксона – для сравнения двух зависимых выборок. При работе с качественными признаками выполнен анализ таблиц сопряженности. Для независимых групп использован критерий χ^2 Пирсона; в случаях с наличием ячеек с ожидаемой частотой менее 5 применен двусторонний точный критерий Фишера (для таблиц 2×2). Пошаговая логистическая регрессия использована при выявлении предикторов неблагоприятных конечных точек. С этой же целью использован ROC-анализ.

Критерий максимальной суммарной чувствительности и специфичности применен при выборе оптимального порога разделения. Критический уровень значимости p считали равным 0,05.

Результаты

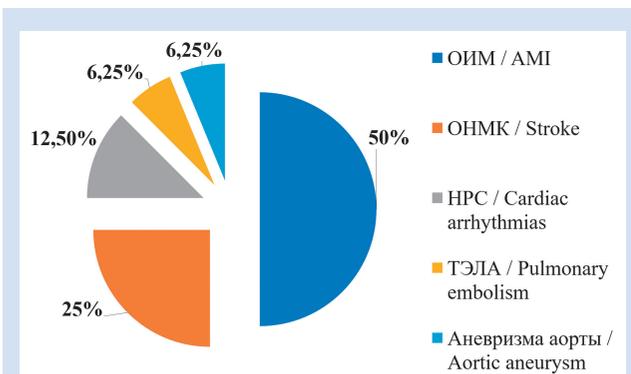
В исследование включено 150 больных. Через 6 лет после вмешательства выживаемость составила 86,1%. Сердечно-сосудистая смерть зарегистрирована в 10,6% случаев. Группу пациентов, погибших от сердечно-сосудистых причин, составили 16 человек, группу без фатальных сердечно-сосудистых осложнений – 134 больных.

Нозологическое распределение причин смертельных сердечно-сосудистых осложнений представлено на *рисунке*.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В группе больных с фатальными сердечно-сосудистыми осложнениями отмечены статистически значимо более старший возраст, чаще перенесенный ранее инсульт, наличие мультифокального атеросклероза, фибрилляции предсердий (ФП), хронической обструктивной болезни легких. Эти пациенты реже принимали статины во время индексной госпитализации и чаще получали антиаритмические препараты. Среди лабораторных показателей – существенно выше значения скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, растворимых фибрин-мономерных комплексов, тощачковой и постпрандиальной глюкозы, а также значимо ниже СКФ. Выраженных различий по остальной сопутствующей терапии между группами не определено.

Степень атеросклеротического поражения коронарного русла и объем выполненных эндоваскулярных вмешательств также между группами не различались (табл. 2).



Отдаленные фатальные сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с хроническим коронарным синдромом, подвергнутых выборочным (не экстренным) чрескожным коронарным вмешательствам

Примечание: НРС – нарушения ритма сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Long-term fatal cardiovascular complications after elective percutaneous coronary interventions

Note: AMI – acute myocardial infarction.

С целью расчета индивидуального риска отдаленных фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническим коронарным синдромом, подвергнутых выборочным ЧКВ, нами предложена математическая модель. Для построения модели использован логистический регрессионный анализ с пошаговым включением предикторов, которыми являлись исходные параметры, а также показатели, регистрируемые через год после индексной процедуры. Три из вошедших в модель переменных – исходные показатели (функциональный класс ХСН, сопутствующая ФП и уровень глюкозы в крови натощак). Остальные переменные оценены через год после индексного вмешательства: значение креатинина в крови и СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ (табл. 3).

Качество предложенной модели оценено с помощью ROC-анализа. Площадь под кривой AUC (Area Under Curve) данной модели составила 0,976 (95% ДИ 0,000–1,000). Оптимальный порог отсечения выбран с использованием критерия максимальной суммарной чувствительности и специфичности. Чувствительность модели составила 0,979, специфичность – 0,900, порог отсечения – $p = 0,71$. О благоприятном течении хронической ИБС после планового ЧКВ свидетельствовало значение $p \geq 0,71$ (низкий риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений). Величина $p < 0,71$ указывала на неблагоприятный прогноз (высокий риск смертельных сердечно-сосудистых осложнений).

Обсуждение

Новые диагностические возможности, повышенная осведомленность о профилактических мерах и широкое распространение процедур реваскуляризации оказались недостаточными для преодоления высокой отдаленной (более 5 лет наблюдательного периода) сердечно-сосудистой смертности пациентов со стабильной ИБС. Более того, в Европе и России отсутствуют современные данные для оценки прогноза у этих больных. С целью наблюдения за клиническими исходами пациентов со стабильной ИБС в 10 европейских странах недавно организован пилотный регистр CICD [12]. Всего включено 2 203 больных, клинические исходы которых проанализированы через шесть месяцев. Через полгода после включения в исследование 58 (2,6%) пациентов умерли; у 522 (23,7%) зарегистрирована комбинированная конечная точка (госпитализация или смерть). Больные, госпитализированные или умершие, были старше, чаще имели инфаркт миокарда без подъема сегмента ST в анамнезе, хроническую болезнь почек, реваскуляризацию периферических артерий и хроническую обструктивную болезнь легких, чем те, у кого не было сердечно-сосудистых событий. Независимыми предикторами смертности/госпитализации по всем причинам были возраст

Таблица 1. Исходная клинико-anamnestическая характеристика пациентов
Table 1. Baseline clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатель / Parameter	Пациенты без фатальных сердечно-сосудистых осложнений / Patients without fatal cardiovascular complications, n = 134	Пациенты с фатальными сердечно-сосудистыми осложнениями / Patients with fatal cardiovascular complications, n = 16	p
Возраст, годы / Age, years, M±SD	57,6±7,8	62,5±8,0	0,025
Мужчины / Men, %	85,8	81,3	0,71
Индекс массы тела / Body mass index, M±SD	29,1±4,2	30,8±8,1	0,72
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis, %	73,9	93,8	0,12
Стаж ИБС, лет / Experience of coronary heart disease, years, M±SD	4,6±5,6	5,8±7,1	0,39
Реваскуляризация миокарда в анамнезе / Prior myocardial revascularization, %	35,2	19,1	0,21
ФК ХСН, исходно / CHF FC, baseline, %			0,17
I	38,8	18,8	
II	59,0	68,8	
III	2,2	12,5	
Наследственная предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям / Burdened heredity for cardiovascular disease, %	35,1	43,8	0,58
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, %	87,2	93,8	0,69
Курение / Smoking, %	74,6	81,3	0,76
Острое нарушение мозгового кровообращения / History of stroke, %	3,7	25	0,008
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis (concomitant damage to other arterial regions), %	21,1	42,9	0,05
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, %	10,5	37,5	0,009
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, %	15,7	37,5	0,13
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease, %	6,0	43,8	<0,001
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease, %	35,8	56,3	0,17
ФВ ЛЖ (В-режим) / LV EF at baseline according to echocardiography (B-mode), %, Me (Q1–Q3)	62 (56–65)	56 (46–67)	0,12
Риск КИН (баллы по шкале R. Meshran) / Risk assessment of CIN (sum of points on the R. Meshran scale), Me (Q1–Q3)	9 (6–11)	10,5 (8,5–13,3)	0,11
Прием статинов / Performing PCI on background statin reception, %	87,9	62,5	0,02
Прием антиаритмических препаратов / Permanent appointment of antiarrhythmic drugs, %	3,8	18,8	0,042
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч / Erythrocyte sedimentation rate, mm/hour, Me (Q1–Q3)	10 (6–17)	18 (14–26)	0,019
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/L, Me (Q1–Q3)	5 (4,5–7)	11 (7–25)	<0,001
РФМК, мг/% / Soluble fibrin-monomeric complexes baseline, mg/%, Me (Q1–Q3)	6,5 (5–8,75)	11 (7,5–14)	0,004
Глюкоза натощак, ммоль/л / Fasting glucose, mmol/L, Me (Q1–Q3)	5,5 (5,2–6)	6,15 (5,4–7,1)	0,029
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л / Postprandial glucose at baseline, mmol/L, Me (Q1–Q3)	7,45 (6,1–8,8)	9,6 (8,4–11,3)	0,034
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), мл/мин/1,73м ² / Glomerular filtration rate according to the CKD-EPI formula, initially, mL/min/1.73 m ² , Me (Q1–Q3)	86,5 (74–93)	70,5 (63,5–80,5)	0,005

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; КИН – контрастиндуцированная нефропатия; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СКД-EPI – уравнение, разработанное Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек.

Note: CHF – chronic heart failure; CIN – contrast-induced nephropathy; CKD-EPI – equation developed by the Collaboration on Epidemiology chronic kidney disease; FC – functional class; LV EF – left ventricular ejection fraction; PCI – percutaneous coronary interventions.

Таблица 2. Характеристика атеросклеротического поражения коронарных артерий и объем эндоваскулярных вмешательств
Table 2. Characteristics of atherosclerotic lesions of the coronary arteries and the volume of endovascular interventions

Показатель / Parameter	Пациенты без фатальных сердечно-сосудистых осложнений / Patients without fatal cardiovascular complications, n = 134	Пациенты с фатальными сердечно-сосудистыми осложнениями / Patients with fatal cardiovascular complications, n = 16	p
Количество пораженных бассейнов коронарных артерий / Number of diseased coronary arteries pools, %			
1	29,5	43,75	0,48
2	34,1	31,25	
3	36,4	25	
Стентирование ПНА / Stenting of the left anterior descending artery, %	75,8	68,8	0,55
Стентирование ПКА / Stenting of the right coronary artery, %	65,2	56,3	0,58
Стентирование ОА / Circumflex artery stenting, %	50	62,9	0,42
Стентирование ствола ЛКА / Stenting of the left main coronary artery, %	3,0	0	1,00
Вмешательство на хронической окклюзии / Intervention on chronic occlusion, %	17,4	12,5	1,00
Количество имплантированных стентов на одного пациента при индексном вмешательстве / The number of installed stents, M±SD	1,6±0,9	1,3±0,5	0,24
Длина индексного стента, мм / Stent length, mm, M±SD	32,4±16,1	26,6±12,4	0,08
Диаметр индексного стента, мм / Stent diameter, mm, M±SD	3,1±0,3	3,1±0,2	0,76
Стенты с лекарственным покрытием, % от количества установленных стентов в группе / Drug eluting stents, % of the number of installed stents in the group	84,6	73,3	0,28
Объем введенного контрастного средства / СКФ / The volume of the injected contrast medication / GFR, Me (Q1–Q3)	2,6 (2,15–3,73)	2,88 (2,2–4,1)	0,51
Рестенозы ранее имплантированных стентов / Restenosis of previously inserted stents, %	3,8	6,3	0,50

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.
Note: GFR – glomerular filtration rate.

Таблица 3. Предикторы отдаленной сердечно-сосудистой смерти у пациентов с хроническим коронарным синдромом, подвергнутых выборочным (не экстренным) чрескожным коронарным вмешательствам
Table 3. Predictors of long-term fatal cardiovascular events after elective PCI according to the results of stepwise logistic regression analysis

	Показатель / Parameter	Коэффициент / Coefficient	Статистика Вальда χ^2 / Wald Statistics χ^2	p	ОШ / OR	95% ДИ / CI
β_0	Константа / Constant	-18,534	2,373	0,047		
X_1	Уровень сывороточного креатинина через год после индексного ЧКВ / Serum creatinine at one year after the index PCI	0,132	3,847	0,05	1,142	1,00–1,303
X_2	Уровень глюкозы в крови натощак исходно / Fasting blood glucose at baseline	-2,621	8,298	0,004	0,073	0,12–0,433
X_3	СКФ через год после индексного ЧКВ (СКД-EPI) / GFR level one year after the index PCI	0,339	6,922	0,009	1,404	1,09–1,807
X_4	Функциональный класс ХСН по NYHA исходно / Functional CHF NYHA class at baseline	-2,887	3,587	0,049	0,056	0,003–1,106
X_5	Исходное наличие ФП / Initial presence of AF	3,763	5,793	0,016	43,06	2,01–922,01

Примечание: процент правильной классификации – 97; коэффициент детерминации R2 Нейджелкерка – 0,723; значение теста согласия Хосмера – Лемешова – $\chi^2 = 6,203$, $df = 8$, $p = 0,624$. ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; NYHA – классификация ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.
Note: The percentage of correct classification is 97.2; Nagelkirk's coefficient of determination R2 is 0.723; the value of the fit test of Hosmer Lemeshov is $\chi^2 = 6.203$, $df = 8$, $p = 0.624$. AF – atrial fibrillation; CHF – chronic heart failure; CI – confidence interval; GFR – glomerular filtration rate; NYHA – New York Heart Association's CHF classification; OR – odds ratio; PCI – percutaneous coronary interventions.

(относительный риск (ОР) 1,17, доверительный интервал 95% (ДИ) 1,07–1,27), хроническая обструктивная болезнь легких (ОР 1,42, 95% ДИ 1,06–1,91), предшествующая реваскуляризация периферических артерий (ОР 1,45, 95% ДИ 1,03–2,03), хроническая болезнь почек (ОР 1,31, 95% ДИ 1,0–1,68); $p < 0,05$.

Таким образом, в этом современном европейском регистре пациентов со стабильной ИБС частота тяжелых клинических исходов в течение шести месяцев была высокой и на нее влияли возраст, частота сердечных сокращений и сопутствующие заболевания. Авторы определили высокий уровень клинических событий в течение среднесрочного периода наблюдения: почти каждый четвертый больной либо умер, либо повторно госпитализирован, примерно три четверти событий были сердечно-сосудистыми. Результаты лечения пациентов со стабильной ИБС все еще остаются субоптимальными, что подчеркивает необходимость более крупных регистров с долгосрочным наблюдением, а также поиска инструментов для оценки неблагоприятных исходов заболевания.

Создано множество моделей для стратификации риска, основанных на анатомической сложности поражения коронарных артерий или клинических переменных. Они показали свою значимость при принятии клинических решений о необходимости и выборе метода реваскуляризации миокарда. Однако только три калькулятора оценки выживаемости предложены для выбора метода реваскуляризации в последних рекомендациях Европейского кардиологического общества по реваскуляризации миокарда [13]. Два из них (STS score и EuroSCORE II) рекомендованы для оценки госпитального хирургического риска после аортокоронарного шунтирования. Единственным общепринятым калькулятором риска отдаленной смертности у пациентов после ЧКВ, имеющим высокий уровень доказательности и включенным в международные рекомендации, является SYNTAX score (SS). SS – калькулятор, в основе которого лежит анатомия коронарного русла. Шкала включает 11 ангиографических переменных и дает количественную оценку локализации и степени поражения коронарных сосудов [14]. Эта оценка служит одним из основных критериев выбора метода реваскуляризации миокарда.

SYNTAX score II (SS II) является модификацией SS и включает как анатомические, так и клинические переменные (возраст, пол, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), клиренс креатинина, хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующее заболевание периферических артерий). Шкала рассчитывает риск отдаленной смертности после реваскуляризации миокарда. SS-II выступил независимым предиктором (ОР 2,45, 95% ДИ 1,38–4,36; $p = 0,002$) 5-летней смертности при многофакторном

анализе. У пациентов низкой, средней и высокой тертилей SS II 5-летние показатели сердечной смертности составили 0,5, 1,9 и 5,2%, показатели общей смертности – 1,6, 3,2 и 8,6% соответственно [15]. SS-II продемонстрировал более высокую точность предсказания в отношении 5-летней смертности по сравнению с SS (площадь под кривой 0,705 и 0,598 соответственно).

В обновленных рекомендациях Европейского кардиологического общества по двойной антиагрегантной терапии [16] предложены к использованию два новых калькулятора: для оценки риска последующих ишемических событий (DAPT score) и риска кровотечений у пациентов, которым показана двойная антиагрегантная терапия (PRECISE-DAPT score). Калькулятор DAPT включает клинические и процедурные переменные, такие как возраст, курение, сниженная ФВ ЛЖ или ХСН, острый инфаркт миокарда или инфаркта миокарда в анамнезе, ЧКВ, сахарный диабет, вмешательство на венозном трансплантате, малый диаметр установленного стента (<3 мм) и стент с паклитакселом [17]. Эти переменные, по данным авторов, выступают предикторами среднесрочных исходов, а именно общей смертности в течение трех лет после ЧКВ. Однако в нем не оценены отдаленные исходы (более 5 лет) индексного ЧКВ и не определены факторы, влиявшие на сердечно-сосудистую смертность.

В исследование PRECISE-DAPT включено в общей сложности 14 963 пациента с ИБС, подвергнутых эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. На основе анализа этих данных авторы создали инструмент прогнозирования кровотечений у больных, получавших двойную антиагрегантную терапию. Предикторами высокого риска кровотечения в данной когорте пациентов, по мнению авторов, явились возраст, количество лейкоцитов, уровень гемоглобина, предшествующее спонтанное кровотечение [18]. В этом исследовании также не оценена отдаленная сердечно-сосудистая смертность после эндоваскулярных вмешательств и не определены ее предикторы.

Ранее нами разработан способ прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений (сердечно-сосудистая смерть, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения) в течение 6 лет после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [19]. Предикторами неблагоприятного прогноза в этой работе стали наследственная предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, выполнение вмешательства на фоне статинов, значение постпрандиальной глюкозы, высокий риск контрастиндуцированной нефропатии (11–15 баллов по шкале R. Mehran). Эту оценку риска применяют при выписке пациента из стационара при организации диспансерного наблюдения и назначении последующей медикаментозной терапии.

Для больных с выявленным высоким риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений необходимо более активное диспансерное наблюдение для достижения целевых значений ключевых факторов риска, таких как артериальное давление, холестерин, глюкоза, с использованием актуальных рекомендаций по медикаментозной терапии и модификации образа жизни. При этом стоит учитывать более высокие финансовые вложения и важность тщательного мониторинга возможных побочных эффектов [3]. Через год после ЧКВ на амбулаторном этапе необходима реклассификация риска отдаленной сердечно-сосудистой смерти для уточнения групп пациентов, которым требуется применение дорогостоящих и небезопасных стратегий медикаментозной вторичной профилактики длительное время.

Однако известно, что частота ишемических событий через год после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда снижается и детерминантами отдаленного прогноза становятся прогрессирование атеросклероза в нативных коронарных артериях и ХСН. У больных ХСН до настоящего времени не удалось существенно снизить уровень сердечно-сосудистой смертности даже в подгруппах с сохраненной ФВ ЛЖ. В работе, опубликованной в 2018 г. [20], при двухлетнем сроке наблюдения зарегистрирована общая смертность 17%, в группе с умеренно сниженной ФВ ЛЖ – 14%, при сохраненной ФВ ЛЖ – 12%. В нашем исследовании общая смертность через 6 лет после индексного ЧКВ составила 13,9%, что соответствует литературным источникам. ИМ в анамнезе отмечен у 76% больных, 63,3% имели ХСН II–III функционального класса по NYHA. При этом у 1,3% пациентов была ФВ ЛЖ <40%, остальные имели ХСН при сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Таким образом, не только ишемические события, но и выраженность ХСН оказывали значительное влияние на отдаленную смертность в рассмотренной нами когорте больных, что подтверждают результаты: предикторами отдаленной сердечно-сосудистой смертности оказались исходный функциональный класс ХСН по NYHA, а также наличие у пациентов сильного триггера ХСН – ФП.

Функция почек – очень лабильный показатель, который зависит от многих факторов, являющихся в то же время факторами риска и прогноза ИБС (таких как ХСН, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, артериальная гипертензия) [21]. Реваскуля-

ризация миокарда отражается не только на функции сердца, но и почек (кардиоренальный синдром). Функция почек улучшается при восстановлении функции сердца после реваскуляризации миокарда, но непосредственно после ЧКВ перед выпиской из стационара это улучшение может быть временно нивелировано вследствие перипроцедурного (в том числе контрастиндуцированного) повреждения почек, которое в свою очередь может быть обратимым или необратимым [22]. Поэтому в нашей модели уровень креатинина и СКФ именно через год после вмешательства явились более значимыми предикторами отдаленной сердечно-сосудистой смертности у пациентов после плановых ЧКВ, чем функция почек исходно и при выписке из стационара.

Заключение

Значимыми предикторами сердечно-сосудистой смерти, включенными в созданную модель оценки индивидуального риска, стали следующие исходные переменные: функциональный класс ХСН по NYHA (отношение шансов (ОШ) 0,06, 95% ДИ 0,003–1,106), тощаковый уровень глюкозы в плазме крови (ОШ 0,07, 95% ДИ 0,12–0,43), ФП (ОШ 43,1, 95% ДИ 2,01–922,01), а также значение креатинина в крови через год после индексного вмешательства (ОШ 1,14, 95% ДИ 1,0–1,3) и СКФ (СКД-ЕРГ) (ОШ 1,4, 95% ДИ 1,09–1,81). Предложенная модель на амбулаторном этапе наблюдения стабильных пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда позволяет выделять группы больных ультравысокого риска последующих фатальных сердечно-сосудистых событий, которые требуют длительного активного наблюдения и интенсивного контроля факторов риска и осложнений как основного заболевания, так и применяемого медикаментозного лечения.

Конфликт интересов

Е.О. Налесник заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Репин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках научной программы отделения реабилитации и отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Информация об авторах

Налесник Елена Олеговна, кандидат медицинских наук научный сотрудник 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 0000-0002-2665-9108

Author Information Form

Nalesnik Elena O., PhD, Researcher at the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; ORCID 0000-0002-2665-9108

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

Repin Alexey N., PhD, Professor, Head of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases Department, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; ORCID 0000-0001-7123-0645

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gheorghe A., Griffiths U., Murphy A., Legido-Quigley H., Lamptey P., Perel P. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Public Health*. 2018; 18: 975. doi: 10.1186/s12889-018-5806-x
- Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Трубникова О.А., Эрлих А.Д., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Коморбидность и пол пациентов в оценке риска смерти в стационаре после экстренного чрескожного коронарного вмешательства. *Кардиология*. 2020; 60(9): 38–45. doi: 10.18087/cardio.2020.9.n1166
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S.; ESC Scientific Document Group. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
- Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Reiner Ž., Riccardi G., Taskinen M.R., Tokgozoglou L., Verschuren W.M.M., Vlachopoulos C., Wood D.A., Zamorano J.L., Cooney M.T.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
- Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F., Wang H., Liu T., Wasserman S.M., Sever P.S., Pedersen T.R.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713–1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664
- HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group, Bowman L., Hopewell J.C., Chen F., Wallendszus K., Stevens W., Collins R., Wiviott S.D., Cannon C.P., Braunwald E., Sammons E., Landray M.J. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1217–1227. doi:10.1056/NEJMoa1706444
- Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., Kastelein J.J.P., Cornel J.H., Pais P., Pella D., Genest J., Cifkova R., Lorenzatti A., Forster T., Kobalava Z., Vida-Simiti L., Flather M., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi P.R.F., Troquay R.P.T., Libby P., Glynn R.J.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119–1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914
- Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O., Diaz R., Alings M., Lonn E.M., Anand S.S., Widimsky P., Hori M., Avezum A., Piegas L.S., Branch K.R.H., Probstfield J., Bhatt D.L., Zhu J., Liang Y., Maggioni A.P., Lopez-Jaramillo P., O'Donnell M., Kakkar A.K., Fox K.A.A., Parkhomenko A.N., Ertl G., Störk S., Keltai M., Ryden L., Pogosova N., Dans A.L., Lanus F., Commerford P.J., Torp-Pedersen C., Guzik T.J., Verhamme P.B., Vinereanu D., Kim J.H., Tonkin A.M., Lewis B.S., Felix C., Yusuf S., Yusuf S.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1319–1330. doi:10.1056/NEJMoa1709118
- Комитет экспертов ВНОК по разработке рекомендаций. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6): 4:1–28.
- Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М. и Члены Рабочей Группы. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11): 4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-40769
- Вершинина Е. О., Репин А. Н. Предикторы отдаленных фатальных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (11): 34–43. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-34-43.
- Komajda M., Weidinger F., Kerneis M., Cosentino F., Cremonesi A., Ferrari R., Kownator S., Steg P.G., Tavazzi L., Valgimigli M., Szwed H., Majda W., Olivari Z., Van Belle E., Shlyakhto E.V., Mintale I., Slapikas R., Rittger H., Mendes M., Tsioufis C., Balanescu S., Laroche C., Maggioni A.P. EURObservational Research Programme: the Chronic Ischaemic Cardiovascular Disease Registry: pilot phase (CICD–PILOT). *Eur Heart J*. 2016; 37: 152–160. doi:10.1093/eurheartj/ehv437
- 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., Ju'ni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini D.D.,

Windecker S., Yadav R., Zembala M.O. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 00: 1–96. doi:10.1093/eurheartj/ehy394

14. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Feldman T.E., Ståhle E., Colombo A., Mack M.J., Holmes D.R. Jr., Morel M.A., Van Dyck N., Houle V.M., Dawkins K.D., Serruys P.W. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013; 381: 629–38. doi:10.1016/S0140-6736(13)60141-5

15. He J.Q., Yu X.P., Peng C., Li Q., Luo Y.W., Gao Y.C., Zhang X.L., Wu C.Y., Zhao H., Zhang Y.C., Liu J.H., Lyu S.Z., Chen F. Predictive Ability of the SYnergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery Score II for Long-term Mortality in Patients with Three-vessel Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Treated with Second-generation Drug-eluting Stents. *Chinese Medical Journal.* 2015; 20(128): 16:2176-2182. doi:10.4103/0366-6999.162510

16. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A., Jüni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F.J., Petricevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L., Levine G.N.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2017; 39(3): 213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx41

17. Yeh R.W., Secemsky E.A., Kereiakes D.J., Normand S.L., Gershlick A.H., Cohen D.J., Spertus J.A., Steg P.G., Cutlip

D.E., Rinaldi M.J., Camenzind E., Wijns W., Apruzzese P.K., Song Y., Massaro J.M., Mauri L.; DAPT Study Investigators. DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2016; 315: 1735–1749. doi:10.1001/jama.2016.3775

18. Costa F., van Klaveren D., James S., Heg D., Räber L., Feres F., Pilgrim T., Hong M.K., Kim H.S., Colombo A., Steg P.G., Zanchin T., Palmerini T., Wallentin L., Bhatt D.L., Stone G.W., Windecker S., Steyerberg E.W., Valgimigli M.; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017; 389: 1025–1034. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5

19. Вершинина Е.О., Репин А.Н. Оценка риска отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств. *Кардиология.* 2018; 58(S5): 45-53. doi:10.18087/cardio.2446

20. Lam C.S.P., Gamble G.D., Ling L.H., Sim D., Leong K.T.G., Yeo P.S.D., Ong H.Y., Jaufeerally F., Ng T.P., Cameron V.A., Poppe K., Lund M., Devlin G., Troughton R., Richards A.M., Doughty R.N. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J.* 2018; 39(20): 1770-1780. doi:10.1093/eurheartj/ehy005

21. Вершинина Е.О., Репин А.Н. Контраст-индуцированное острое повреждение почек при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Клиническая медицина.* 2017; 95(12): 1086—1093. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-12-1086-1093

22. Вершинина Е.О., Репин А.Н. Контраст-индуцированная нефропатия при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. *Сибирский медицинский журнал (Томск).* 2016; 31(3): 61–67.

REFERENCES

1. Gheorghe A., Griffiths U., Murphy A., Legido-Quigley H., Lamptey P., Perel P. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Public Health.* 2018; 18: 975. Doi: 10.1186/s12889-018-5806-x

2. Zykov M.V., D'yachenko N.V., Trubnikova O.A., Erlih A.D., Kashtalov V.V., Barbarash O.L. Comorbidity and Gender of Patients at Risk of Hospital Mortality After Emergency Percutaneous Coronary Intervention. *Kardiologiya.* 2020; 60(9): 38–45. (In Russian) doi: 10.18087/cardio.2020.9.n1166

3. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S.; ESC Scientific Document Group. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37: 2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106

4. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Reiner Ž., Riccardi G., Taskinen M.R., Tokgozoglul., Verschuren W.M.M., Vlachopoulos C., Wood D.A., Zamorano J.L., Cooney M.T.; ESC Scientific

Document Group. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272

5. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F., Wang H., Liu T., Wasserman S.M., Sever P.S., Pedersen T.R.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1713–1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664

6. HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group, Bowman L., Hopewell J.C., Chen F., Wallendszus K., Stevens W., Collins R., Wiviott S.D., Cannon C.P., Braunwald E., Sammons E., Landray M.J. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1217–1227. doi:10.1056/NEJMoa1706444

7. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., Kastelein J.J.P., Cornel J.H., Pais P., Pella D., Genest J., Cifkova R., Lorenzatti A., Forster T., Kobalava Z., Vida-Simiti L., Flather M., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi P.R.F., Troquay R.P.T., Libby P., Glynn R.J.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1119–1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914

8. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O., Diaz R., Alings M., Lonn E.M., Anand S.S., Widimsky P., Hori M., Avezum A., Piegas L.S., Branch K.R.H., Probstfield J., Bhatt D.L., Zhu J., Liang Y., Maggioni A.P., Lopez-Jaramillo P., O'Donnell M., Kakkor A.K., Fox K.A.A., Parkhomenko A.N., Ertl G., Störk S., Keltai M.,

- Ryden L., Pogosova N., Dans A.L., Lanan F., Commerford P.J., Torp-Pedersen C., Guzik T.J., Verhamme P.B., Vinereanu D., Kim J.H., Tonkin A.M., Lewis B.S., Felix C., Yusuf S., Steg P.G., Metsarinne K.P., Cook-Brunns N., Misselwitz F., Chen E., Leong D., Yusuf S.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1319–1330. doi:10.1056/NEJMoa1709118
9. Committee of experts of VNOK to develop recommendations. Diagnosis and treatment of stable angina. Russian recommendation (second revision). Cardiovascular therapy and prevention. 2008; 7(6): 4:1-28. (In Russian)
10. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalov V.V., Boschenko A.A., Ruda M.M and Members of the Working Group. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(11): 4076. (In Russian). doi:10.15829/1560-4071-2020-40769.
11. Vershinina E.O., Repin A.N. Predictors of long-term fatal cardiovascular events after planned percutaneous coronary interventions. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 23(11): 34–42. (In Russian). doi:10.15829/1560-4071-2018-11-34-43.
12. Komajda M., Weidinger F., Kerneis M., Cosentino F., Cremonesi A., Ferrari R., Kownator S., Steg P.G., Tavazzi L., Valgimigli M., Szwed H., Majda W., Olivari Z., Van Belle E., Shlyakhto E.V., Mintale I., Slapikas R., Rittger H., Mendes M., Tsioufis C., Balanescu S., Laroche C., Maggioni A.P. EURObservational Research Programme: the Chronic Ischaemic Cardiovascular Disease Registry: pilot phase (CICD-PILOT). *Eur Heart J.* 2016; 37: 152–160. doi:10.1093/eurheartj/ehv437
13. 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., Ju'ni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini D.D., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 00: 1–96. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
14. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stähle E., Colombo A., Mack M.J., Holmes D.R. Jr., Morel M.A., Van Dyck N., Houle V.M., Dawkins K.D., Serruys P.W. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013; 381: 629–38. doi:10.1016/S0140-6736(13)60141-5
15. He J.Q., Yu X.P., Peng C., Li Q., Luo Y.W., Gao Y.C., Zhang X.L., Wu C.Y., Zhao H., Zhang Y.C., Liu J.H., Lyu S.Z., Chen F. Predictive Ability of the SYnergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery Score II for Long-term Mortality in Patients with Three-vessel Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Treated with Second-generation Drug-eluting Stents. *Chinese Medical Journal.* 2015; 20(128): 16:2176-2182. doi:10.4103/0366-6999.162510
16. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A., Jüni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F.J., Petricevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L., Levine G.N.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2017; 39(3): 213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx41
17. Yeh R.W., Secemsky E.A., Kereiakes D.J., Normand S.L., Gershlick A.H., Cohen D.J., Spertus J.A., Steg P.G., Cutlip D.E., Rinaldi M.J., Camenzind E., Wijns W., Apruzzese P.K., Song Y., Massaro J.M., Mauri L.; DAPT Study Investigators. DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2016; 315: 1735–1749. doi:10.1001/jama.2016.3775
18. Costa F., van Klaveren D., James S., Heg D., Räber L., Feres F., Pilgrim T., Hong M.K., Kim H.S., Colombo A., Steg P.G., Zanchin T., Palmerini T., Wallentin L., Bhatt D.L., Stone G.W., Windecker S., Steyerberg E.W., Valgimigli M.; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017; 389: 1025–1034. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5
19. Vershinina E.O., Repin A.N. Evaluation of long-term adverse cardiovascular events risk after elective percutaneous coronary intervention. *Kardiologia.* 2018; 58(S5): 45–53. (In Russian) doi:10.18087/cardio.2446
20. Lam C.S.P., Gamble G.D., Ling L.H., Sim D., Leong K.T.G., Yeo P.S.D., Ong H.Y., Jaufeerally F., Ng T.P., Cameron V.A., Poppe K., Lund M., Devlin G., Troughton R., Richards A.M., Doughty R.N. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J.* 2018; 39(20): 1770-1780. doi:10.1093/eurheartj/ehy005
21. Vershinina E.O., Repin A.N. Contrast-induced acute kidney injury in a planned endovascular interventions on the coronary arteries. *Klinicheskaya meditsina.* 2017; 95(12): 1086-1093. (In Russian) doi:10.18821/0023-2149-2017-95-12-1086-1093
22. Vershinina E.O., Repin A.N. Contrast-induced nephropathy after elective percutaneous coronary interventions. *Siberian Journal of Medicine (Tomsk).* 2016; 31(3): 61-67. (In Russian)

Для цитирования: Налесник Е.О., Репин А.Н. Оценка риска отдаленных смертельных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хроническим коронарным синдромом после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(3): 40-50. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-40-50

To cite: Nalesnik E.O., Repin A.N. Risk assessment of remotely fatal cardiovascular events after elective percutaneous coronary intervention. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3): 40-50. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-40-50

УДК 616.127-008.5-07-08

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-51-63

ВЗАИМОСВЯЗЬ КАЛЬЦИНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И ЛОКАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н.К. Брель¹, О.В. Груздева^{2,3}, А.Н. Коков², В.Л. Масенко², Е.В. Белик², Ю.А. Дылева², Р.С. Тарасов², А.А. Кузьмина², В.В. Кашталап^{2,3}, О.Л. Барбараш^{2,3}

¹ Общество с ограниченной ответственностью «СМ-клиника», ул. Клары Цеткин, 33, к. 28, Москва, Российская Федерация, 125130; ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056

Основные положения

• С учетом обнаруженной ассоциации увеличения объема жировой ткани миокарда и сосудов с массивным кальцинозом коронарных артерий при ишемической болезни сердца морфометрия эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани при рутинных томографических исследованиях может быть рассмотрена в качестве неинвазивной методики определения суррогатного маркера тяжелого поражения коронарного русла.

Цель

Оценить взаимосвязь кальциноза коронарных артерий (КА) и морфометрических показателей локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы

Обследовано 125 больных стабильной ИБС в возрасте 59 (53,0; 66,0) лет. Визуализация локальных жировых депо сосудов, абдоминального жирового депо и кальциноза КА выполнена методом мультиспиральной компьютерной томографии с последующей постпроцессинговой обработкой изображений на мультимодальной рабочей станции Leonardo (Siemens, ФРГ). Толщина эпикардиальной жировой ткани определена методом бесконтрастной магнитно-резонансной томографии сердца.

Результаты

Кальциноз КА выявлен у 95,2% обследованных пациентов с ИБС (n = 119). При массивном кальцинозе отмечены более высокие показатели толщины эпикардиальной жировой ткани правого и левого желудочков, толщины перикардиальной жировой ткани на уровне ствола левой коронарной, передней нисходящей, огибающей артерий и повышенные показатели морфометрии абдоминального жирового депо в сравнении с пациентами с умеренным и средним кальцинозом КА.

Заключение

При ИБС увеличение объема жировой ткани миокарда и сосудов ассоциировано с массивным кальцинозом, что находит отражение в патогенетическом адиповаскулярном континууме, характеризующимся стимулированием адипогенеза на фоне атерокальциноза КА. Морфометрия эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани при рутинных томографических исследованиях является неинвазивной методикой определения суррогатного маркера тяжелого поражения коронарного русла.

Ключевые слова

Коронарный кальциноз • Ишемическая болезнь сердца • Толщина эпикардиальной жировой ткани • Магнитно-резонансная томография

Поступила в редакцию: 25.05.2022; поступила после доработки: 02.07.2022; принята к печати: 31.08.2022

RELATIONSHIP OF CORONARY CALCINOSIS AND LOCAL FAT DEPOSITS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

N.K. Brel¹, O.V. Gruzdeva^{2,3}, A.N. Kokov², V.L. Masenko², E.V. Belik², Yu.A. Dyleva², R.S. Tarasov², A.A. Kuzmina², V.V. Kashtalap^{2,3}, O.L. Barbarash^{2,3}

Для корреспонденции: Екатерина Владимировна Белик, sionina.ev@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Ekaterina V. Belik, sionina.ev@mail.ru; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russia, 650002

¹ Limited Liability Company "SM-clinic", Klara Tsetkin St., 33, b. 28, Moscow, Russian Federation, 125130; ² Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650036

Highlights

- Taking into account the connection between the increase in the volume of myocardial adipose tissue and vessels with massive calcification of the coronary arteries in coronary heart disease, morphometry of epicardial and perivascular adipose tissue during routine tomographic examinations can be considered as a non-invasive technique for determining a surrogate marker of severe coronary lesion.

Aim	To evaluate the relationship of coronary artery calcification (CA) and morphometric parameters of local fat depots in patients with coronary heart disease (CHD).
Methods	125 patients with stable coronary artery disease aged 59±8.9 years were examined. Visualization of local fat depots, abdominal fat depots, and coronary calcification (CC) was performed using multislice computed tomography with subsequent post-processing of images on the Siemens Leonardo workstation (Germany). Non-contrast magnetic resonance imaging of the heart was used to determine the EAT thickness.
Results	Coronary calcification was detected in 95.2% of the examined patients with coronary artery disease (n = 119). There were higher indices of the EAT thickness of the right and left ventricles in case of massive CC, the thickness of the pericardial adipose tissue at the level of the trunk of the left coronary, anterior descending, circumflex arteries, and increased morphometry indices of the abdominal fat depot in comparison with the patients who had moderate and medium CC.
Conclusion	An increase in the volume of adipose tissue of the myocardium and vessels in CAD is associated with massive calcification, which is reflected in the pathogenetic "adipovascular" continuum, characterized by the stimulation of adipogenesis against the background of atherosclerosis of the coronary arteries. Morphometry of epicardial and perivascular adipose tissue during routine tomographic studies is a non-invasive technique for determining a surrogate marker of severe coronary lesions.
Keywords	Coronary calcification • Coronary artery disease • Epicardial adipose tissue thickness • Magnetic resonance imaging

Received: 25.05.2022; received in revised form: 02.07.2022; accepted: 31.08.2022

Список сокращений

ВЖТ – висцеральная жировая ткань	ОШ – отношение шансов
ДИ – доверительный интервал	ПАЖТ – парааортальная жировая ткань
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ПЖ – правый желудочек
КА – коронарные артерии	ПЖТ – подкожная жировая ткань
ЛЖ – левый желудочек	ПКЖТ – перикоронарная жировая ткань
ОА – огибающая артерия	ПНА – передняя нисходящая артерия
ОС ЛКА – основной ствол левой коронарной артерии	ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань

Введение

Высокий рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин заставляет ученых искать новые диагностические подходы к оценке риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых по-прежнему лидирует ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1].

Кальциноз коронарных артерий (КА) является доказанным и хорошо изученным предиктором ИБС. У пациентов с установленным диагнозом ИБС кальциноз КА влияет на течение и прогноз болезни [2], тогда как у бессимптомных лиц – ассоциирован с ате-

росклеротическим поражением коронарных артерий. Локальные эпикардальное и периваскулярное жировые депо помимо физиологической защитной и армирующей функции оказывают местное и системное патологическое действие на сердечно-сосудистую систему. Особое внимание исследователей уделено изучению влияния локальных жировых депо на развитие и прогрессирование кальциноза КА. В настоящее время наиболее изучена взаимосвязь коронарного кальциноза с количественными показателями висцеральной жировой ткани (ВЖТ) [3]. Однако изучение роли эпикардальной (ЭЖТ) и периваскулярной

жировой ткани как субстрата, непосредственно прилежащего к ткани-мишени, представляет особый интерес. Помимо пара- и эндокринного влияния на эндотелий за счет анатомической локализации ЭЖТ и периваскулярная жировая ткань местно воздействуют на стенки сосудов, оказывая тем самым прокальцифицирующее и проатерогенное действие [4].

Целью данного исследования стала оценка взаимосвязи кальциноза КА с морфометрическими показателями локальных жировых депо у пациентов с ИБС.

Материалы и методы

Обследовано 125 пациентов со стабильной ИБС в возрасте 59 (53,0; 66,0) лет. Протокол исследования соответствовал стандартам локального этического

комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Критерии включения в исследование: перенесенный годом ранее и более инфаркт миокарда, подписанное добровольное информационное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов с острым коронарным синдромом в предшествующие 30 суток, больных сахарным диабетом 2-го типа, с массой тела более 130 кг, лиц, отказавшихся от подписания информированного согласия. Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных больных
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the patients

Показатель / Parameter	n = 125
Возраст, годы / Age, years, Me (Q25; Q75)	59 (53,0; 66,0)
Мужчины / Men, n (%)	91 (72,8)
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , Me (Q25; Q75)	28,3 (25,4; 31,2)
ОТ, см / WV, cm, Me (Q25; Q75)	95 (86; 105,5)
ОТ/ОБ / WV/HV, Me (Q25; Q75)	0,97 (0,9; 1,1)
Курение / Smoking, n (%)	47 (37,6)
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)	31 (24,8)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	92 (73,6)
Отягощенный семейный анамнез ИБС / Family history of CAD, n (%)	8 (6,4)
ХСН в анамнезе / History of CHF, n (%)	34 (27,2)
ОНМК/ТИА в анамнезе / History of ACVA/TIA, n (%)	6 (4,8)
ФК стенокардии / Angina pectoris FC, n (%)	
I	26 (20,8)
II	32 (25,6)
III	5 (4)
Без клиники стенокардии до развития ИМ / No clinical angina pectoris before the development of MI, n (%)	62 (49,6)
Атеросклероз других бассейнов / Atherosclerosis of other pools, n (%)	41 (32,8)
ФК ХСН / CHF FC, n (%)	
I	8 (6,4)
II	36 (28,8)
III	2 (1,6)
IV	0 (0)
Поражение КА / Lesion of CA, n (%)	
однососудистое / single-vessel	47 (37,6)
двухсосудистое / double-vessel	30 (24)
многососудистое / multivessel	48 (38,4)

Примечание: Здесь и в табл. 2: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарные артерии; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОТ – объем талии; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Note: Here and in Table 2: ACVA – acute cerebrovascular accident; BMI – body mass index; CA – coronary arteries; CAD – coronary artery disease; CHF – chronic cardiac failure; FC – functional class; MI – myocardial infarction; TIA – transient ischemic attack; WV – waist volume; WV/HV – the ratio of waist volume to hip volume.

Исследуемая выборка представлена преимущественно мужчинами. Из числа модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска выявлена наибольшая распространенность абдоминального ожирения, курения, избыточной массы тела, а также артериальной гипертензии, тогда как дислипидемия встречалась значимо реже. У пациентов, вошедших в исследование, отмечена низкая распространенность атеросклеротического поражения некоронарных бассейнов. Около трети обследованных больных имели II функциональный класс стенокардии, тогда как четверть из исследуемой выборки страдала хронической сердечной недостаточностью. Согласно данным коронароангиографии, у обследованных лиц с ИБС преобладало однососудистое поражение КА.

Лечение пациентов на госпитальном этапе проведено с использованием стандартной коронароактивной терапии, включавшей β -адреноблокаторы, антиагреганты, гиполипидемические средства и ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы РААС) (табл. 2).

Визуализация локальных жировых депо сосудов, а также абдоминального жирового депо и кальциноза КА выполнена методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) на 64-срезовом томографе Siemens Somatom 64 (Siemens, ФРГ) с последующей постпроцессинговой обработкой изображений на мультимодальной рабочей станции Leonardo (Siemens, ФРГ).

На нативных изображениях области сердца полуавтоматически вычисляли количественные показатели коронарного кальциноза по методу Агатстона [5], выполняли оценку индекса кальциноза на уровне передней нисходящей (ПНА), правой коронарной, огибающей (ОА) артерий, ствола левой коронарной артерии (ОС ЛКА); в результате сложения полученных показателей рассчитан общий индекс кальциноза КА. Выраженность кальциноза оценивали по следующим критериям: 0 Agatston Units (AU) – отсутствие кальциноза, 1–10 AU – минимальный кальциноз, 11–100 AU – средний кальциноз, 101–400 AU – умеренный кальциноз, более 400 AU – массивный кальциноз.

На полученных изображениях выполняли морфометрию абдоминального, перикоронарного и парааортального жировых депо в плотностном окне –160...–50 HU. Площадь абдоминальной жировой ткани и объем парааортальной жировой ткани (ПАЖТ) брюшного отдела аорты оценивали на уровне тел L3–L5-позвонок. Постпроцессинговую обработку полученных DICOM-изображений с расчетом площади ВЖТ, подкожной жировой ткани (ПЖТ) и индекса их отношения выполняли на рабочей станции. Висцеральное ожирение у пациентов с ИБС верифицировали при площади ВЖТ более 130 см², значении индекса ВЖТ/ПЖТ более 0,4. Объем

ПАЖТ брюшной аорты измеряли на протяжении 70±1 мм с уровня бифуркации аорты в каудокраниальном направлении. Толщину перикоронарной жировой ткани (ПКЖТ) и объем ПАЖТ грудного отдела аорты определяли по изображениям, полученным в результате МСКТ-ангиографии области сердца. Количественную оценку объема ПАЖТ грудного отдела аорты осуществляли на протяжении 70±1 мм с уровня бифуркации легочного ствола. Измерение толщины ПКЖТ проводилось на уровне ОС ЛКА, проксимальной и средней третьей ПНА, правой коронарной артерии и ОА на изображениях, ориентированных строго перпендикулярно просвету сосуда. Толщина ЭЖТ по передней стенке правого желудочка (ПЖ) и задней стенке левого желудочка (ЛЖ) определена методом бесконтрастной магнитно-резонансной томографии сердца на МР-томографе ExelartAtlas (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1.5 Тесла.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием параметрических и непараметрических критериев пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc., США). Для оценки вида распределения применяли критерий Шапиро – Уилка. С целью определения различий количественных признаков при сравнении двух независимых групп с отличным от нормального распределением использован непараметрический критерий Манна – Уитни. Для выявления наиболее значимых факторов, влиявших на коронарный кальциноз, применяли дискриминантный анализ с принудительным включением. При отличном от нормального распределении результаты представлены в виде медианы и квартильного размаха (Me (Q25; Q75)). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ для всех видов анализа.

Результаты

Коронарный кальциноз выявлен у 95,2% обследованных пациентов с ИБС ($n = 119$). Около 10%

Таблица 2. Лечение обследованных пациентов с ишемической болезнью сердца в стационаре, n (%)
Table 2. Treatment of examined patients with coronary artery disease in hospital, n (%)

Препарат / Drug	$n = 125$
β -адреноблокаторы / β -blockers	92 (73,6%)
Аспирин / Aspirin	53 (42,4%)
Клопидогрел / Clopidogrel	60 (48,0)
Статины / Statins	104 (83,2%)
Ингибиторы РААС / RAAS inhibitors	113 (90,4%)

Примечание: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Note: RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system.

имели средний кальциноз, у трети определен умеренный кальциноз, тогда как массивный кальциноз отмечен более чем у половины больных (рис. 1). Минимальный кальциноз не обнаружен.

С учетом того что массивный кальциноз КА выявлен почти у половины пациентов, а оставшаяся половина представлена другими степенями кальциноза, исследуемые больные распределены на две группы. В первую группу вошли лица без признаков кальциноза (4,8%), со средним и умеренным кальцинозом. Вторую группу составили больные с массивным коронарным кальцинозом. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с учетом деления на группы по степени кальциноза КА представлена в табл. 3.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу и статистически значимо не различались по частоте встречаемости факторов

сердечно-сосудистого риска, распространенности и функциональному классу стенокардии и хронической сердечной недостаточности.

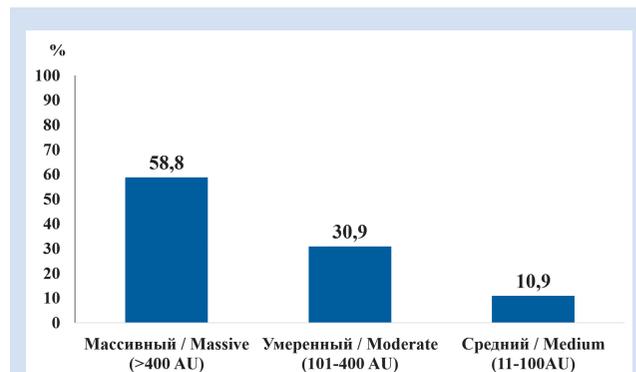


Рисунок 1. Распространенность коронарного кальциноза по степеням у пациентов с ИБС

Figure 1. Prevalence of coronary calcification by degrees in patients with coronary artery disease

Таблица 3. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца с учетом деления на группы по степени коронарного кальциноза

Table 3. Clinical and anamnestic characteristics of patients with coronary artery disease, taking into account the division into groups according to the degree of coronary calcification

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 73	Группа 2 / Group 2, n = 52	p
Возраст, годы / Age, years, Me (Q25; Q75)	62 (55; 68)	65 (60; 70)	0,14
Мужчины / Men, n (%)	50 (68,5)	41 (78,8)	0,18
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , Me (Q25; Q75)	30,3 (26,3; 34,2)	29,4 (26,1; 30,3)	0,45
ОТ, см / WV, cm, Me (Q25; Q75)	96 (87; 106)	97 (88; 107)	0,36
ОТ/ОБ / WV/HV, Me (Q25; Q75)	0,98 (0,9; 1,1)	0,96 (0,89; 1,2)	0,28
Курение / Smoking, n (%)	26 (35,6)	21 (40,4)	0,42
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)	18 (24,6)	13 (25)	0,34
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	55 (75,3)	37 (71,2)	0,48
Отягощенный семейный анамнез ИБС / Family history of CAD, n (%)	5 (6,8)	3 (5,8)	0,33
ХСН в анамнезе / History of CHF, n (%)	22 (30,1)	12 (23,1)	0,17
ОНМК/ТИА в анамнезе / History of ACVA/TIA, n (%)	4 (5,5)	2 (3,8)	0,16
ФК стенокардии / Angina pectoris FC, n (%)			
I	14 (19,2)	12 (23,1)	0,75
II	19 (26,1)	13 (25)	0,29
III	3 (4,1)	2 (3,8)	0,27
Без клиники стенокардии до развития ИМ / No clinical angina pectoris before the development of MI, n (%)	37 (50,7)	25 (48,1)	0,41
Атеросклероз других бассейнов / Atherosclerosis of other pools, n (%)	24 (32,9)	17 (32,7)	0,09
ФК ХСН / CHF FC, n (%)			
I	5 (6,8)	3 (5,7)	0,43
II	21 (28,8)	15 (28,8)	0,23
III	2 (2,7)	0 (0)	0,57
IV	0 (0)	0 (0)	–
Поражение КА / Lesion of CA, n (%)			
однососудистое / single-vessel	26 (35,6)	21 (40,4)	0,17
двухсосудистое / double-vessel	17 (23,3)	13 (25)	0,35
многососудистое / multivessel	30 (41,1)	18 (34,6)	0,46

По данным коронароангиографии, в исследуемых группах преобладало однососудистое поражение коронарного русла.

При сравнительном анализе толщины жировых депо эпикардиальной и периваскулярной локализации показано, что при массивном кальцинозе КА толщина ЭЖТ как по передней стенке ПЖ, так и задней стенке ЛЖ была выше в среднем в 1,3 раза, чем при умеренном и среднем кальцинозе (рис. 2).

У пациентов с ИБС отмечены значимые различия толщины ПКЖТ на разных уровнях ветвей левой коронарной артерии в зависимости от степени кальциноза КА (рис. 3). Так, в группе больных с массивным кальцинозом КА толщина ПКЖТ на уровне ствола левой коронарной, проксимальной трети огибающей и средней трети передней нисходящей артерий была в среднем в 1,4 раза выше по сравнению с аналогичными показателями у пациентов со средним и умеренным кальцинозом.

Объем ПАЖТ на уровне грудного отдела аорты у лиц с массивным кальцинозом КА составил 8,4 (6,9; 9,9) см³, тогда как в группе сравнения – 5,8 (4,8; 8,9) см³ и был в 1,5 раза выше ($p = 0,0004$). При сравнении объема ПАЖТ на уровне брюшного отдела аорты значимых различий в группах не выявлено.

Сравнительный анализ морфометрических по-

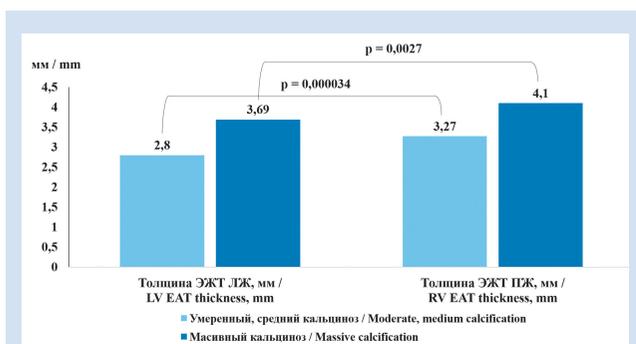


Рисунок 2. Показатели количественной оценки эпикардиального жирового депо в зависимости от выраженности коронарного кальциноза у пациентов с ишемической болезнью сердца

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.

Figure 2. Indicators of the quality of the epicardial depot depending on the severity of coronary calcification in patients with coronary artery disease

Note: EAT – epicardial adipose tissue; LV – left ventricle; RV – right ventricle.

казателей абдоминального жирового депо показал более высокие значения у пациентов с массивным кальцинозом КА (табл. 4). У больных с массивным кальцинозом КА площадь ВЖТ и индекс ВЖТ/ПЖТ были в среднем в 1,2 раза выше, чем у лиц со средним и умеренным кальцинозом ($p = 0,0002$ и $p = 0,0011$ соответственно).

Для выявления и определения характера связи между изучаемыми морфометрическими показателями локальных жировых депо и степени кальциноза проведен дискриминантный анализ, в результате которого получено уравнение канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ):

КЛДФ = $-7,5 + 0,01 \times \text{площадь ВЖТ} - 0,63 \times \text{ВЖТ/ПЖТ} + 0,28 \times \text{ЭЖТ ЛЖ} + 0,01 \times \text{ЭЖТ ПЖ} + 0,07 \times \text{объем ПАЖТГ (парааортальной жировой ткани на уровне грудного отдела аорты)} + 0,34 \times \text{ПКЖТ ОС ЛКА} + 0,23 \times \text{ПКЖТ с/3 ПНА} + 0,68 \times \text{ПКЖТ п/3 ОА}$

С помощью полученного статистически значимого уравнения (критерий лямбда Вилкса = 0,34, $p < 0,01$) можно диагностировать наличие либо отсутствие массивного кальциноза КА у пациентов с ИБС, при этом рассчитанное значение КЛДФ

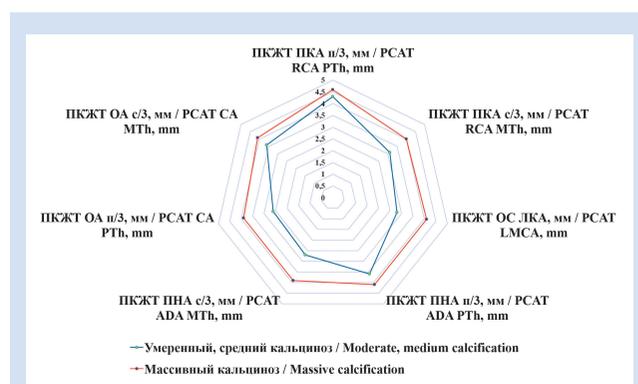


Рисунок 3. Показатели количественной оценки перикоронарного жирового депо у пациентов с ишемической болезнью сердца

Примечание: ОА – огибающая артерия; ОС ЛКА – основной ствол левой коронарной артерии; п/3 – проксимальная треть; ПКА – правая коронарная артерия; ПКЖТ – перикоронарная жировая ткань; ПНА – передняя нисходящая артерий; с/3 – средняя треть.

Figure 3. Indicators of quantitative assessment of pericoronary fat depot in patients with coronary artery disease

Note: ADA – anterior descending artery; CA – circumflex artery; LMCA – main trunk of the left coronary artery; MTh – medium third; PCAT – pericoronary adipose tissue; PTh – proximal third; RCA – right coronary artery.

Таблица 4. Количественная оценка абдоминального жирового депо в зависимости от степени коронарного кальциноза у пациентов с ишемической болезнью сердца

Table 4. Quantitative assessment of abdominal fat depot depending on the degree of coronary calcification in patients with coronary artery disease

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 73	Группа 2 / Group 2, n = 52	p
Площадь ВЖТ, см ² / VAT area, cm ² , Me (Q25; Q75)	158,35 (115,2; 186,7)	191,3 (139,3; 242,5)	0,0002
Площадь ПЖТ, см ² / SAT area, cm ² , Me (Q25; Q75)	270,2 (172,3; 373,1)	269,1 (241,2; 334,5)	0,241
ВЖТ/ПЖТ / VAT/SAT, Me (Q25; Q75)	0,6 (0,42; 0,81)	0,7 (0,61; 0,91)	0,0011

Примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань; ПЖТ – подкожная жировая ткань.

Note: SAT – subcutaneous adipose tissue; VAT – visceral adipose tissue.

должно быть максимально приближено к соответствующему центроиду, которое равно $-1,423$ и $1,325$; точка разделения двух классов равна $-0,049$ (рис. 4).

Полученная математическая модель распознавания массивного кальциноза КА обладает достаточными чувствительностью (80,6% верно классифицированных случаев наличия массивного кальциноза КА) и специфичностью (84,4% верно классифицированных случаев отсутствия массивного кальциноза КА).

Обсуждение

В настоящее время в ряде крупных клинических исследований отмечена высокая значимость оценки кальциноза КА у пациентов сердечно-сосудистого профиля [5]. Для больных с установленным атеросклеротическим поражением коронарного русла наличие кальциноза КА связано с неблагоприятным течением и прогнозом заболевания, кроме того, выраженность кальциноза влияет на выбор тактики реваскуляризации [6]. Особое значение диагностика кальциноза КА имеет для лиц с подозрением на ИБС как метод рестратификации вероятности наличия значимого атеросклеротического поражения коронарного русла (ЕОК Пб В, уровень достоверности доказательств В, уровень убедительности рекомендаций 2) [2].

В настоящем исследовании распространенность кальциноза КА у пациентов с ИБС отмечена в 95,2% случаев, что согласуется с ранее проведенными исследованиями. Так, в работах А. S. Agatston и соавт. кальциноз КА выявлен у 100% больных ИБС и у 75% бессимптомных пациентов [5]. Обнаруженная высокая распространенность массивного кальциноза КА среди лиц с ИБС согласуется с результатами ранее проведенных работ. Так, в исследовании М. В. Зыкова и коллег (2019) выраженный кальциноз КА выявлен у 57,6% пациентов с ИБС, в динамике пятилетнего наблюдения в 66% случаев отмечено его прогрессирующее течение [7].

Несмотря на обширные исследования механизмов развития кальцификации сосудистой стенки, в современных литературных источниках появляются новые данные о патогенезе кальциноза КА [4].

Так, за последнее десятилетие определена связь локальных жировых депо с кальцинозом КА. Локальные отложения жировой ткани вокруг сердца принято разделять на компартменты, в зависимости от их расположения. Так, анатомически выделяют перикардиальную жировую ткань на наружной поверхности перикарда и ЭЖТ, расположенную между внутренней поверхностью перикарда и миокардом. Кроме того, часть эпикардиального жира, окружающего стенки коронарных артерий, определяется как ПКЖТ.

В целом ЭЖТ можно рассматривать в качестве потенциального драйвера системного воспаления, способствующего коронарной кальцификации [8]. В основу данной теории легли исследования, демонстрирующие атеросклеротическое поражение коронарных артерий и кальциноз КА на уровне сегментов артерий, непосредственно прилегающих к ЭЖТ. Соответственно, в нескольких работах установлено, что показатели кальциноза КА возрастают с увеличением толщины или объема ЭЖТ, измеренных с помощью эхокардиографии или компьютерной томографии [9, 10]. В ходе Framingham Heart Study и MESA выявлены прямые взаимосвязи объема ЭЖТ и кальциноза КА [11]. Полученные нами результаты демонстрируют статистически более высокие показатели толщины ЭЖТ ПЖ и ЛЖ у пациентов с массивным кальцинозом КА в сравнении с больными с умеренным и средним кальцинозом ($p = 0,000034$ и $p = 0,0027$ соответственно) и согласуются с данными зарубежных авторов. Так, при изучении 456 участников исследования EISNER у лиц с признаками кальциноза КА отмечены значимо более высокие показатели объема ЭЖТ (89 против 74 см³, $p < 0,001$) [12]. Схожие результаты продемонстрированы S. Gauss и соавт.: увеличение объема ЭЖТ ассоциировано с существенным ростом показателей кальциноза КА у лиц с высоким риском ИБС [13]. Тогда как выявленные взаимосвязи не нашли подтверждения в Young Finn Study, в ходе которого у пациентов в возрасте 40–46 лет не обнаружено взаимосвязи объема ЭЖТ и кальциноза КА. Отсутствие ассоциаций между объемом ЭЖТ и маркерами кальциноза КА может быть обусловлено разницей в клинико-анамнестической характеристике обследованных больных, поскольку участники Young Finn Study были моложе и без ИБС в анамнезе. Подтверждением данного предположения являются данные S. Abbaga и соавт., которые продемонстрировали увеличение толщины ЭЖТ на 22% у пациентов старше 65 лет относительно аналогичного показателя у лиц более молодых возрастных групп [14], таким образом, возраст исследуемой выборки может влиять на выявление связи с кальцинозом КА.

Периваскулярное жировое депо также вносит вклад в формирование депозитов кальция в стенках

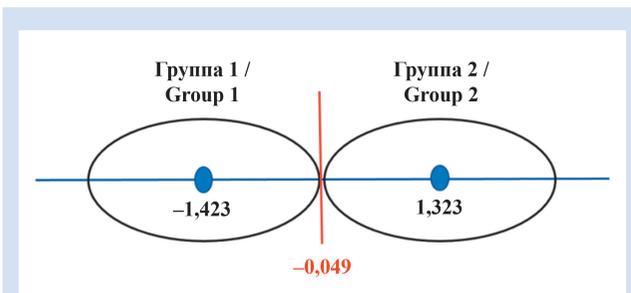


Рисунок 4. Центриды канонической линейной дискриминантной функции

Figure 4. Centroids of the canonical linear discriminant function

артерий. В проведенном исследовании рассмотрены перикоронарные и парааортальные компартменты периваскулярного жирового депо. ПКЖТ с анатомической точки зрения является компонентом ЭЖТ, непосредственно окружающим стенки коронарных артерий. Однако функционально жировая ткань перикоронарной локализации имеет ряд отличительных особенностей. Т. Mazurek и коллеги показали, что ПКЖТ обладает более высоким уровнем провоспалительной активности в сравнении с ВЖТ, ПЖТ и ЭЖТ ($p < 0,001$) [15].

Полученные нами данные демонстрируют значимо более высокие показатели толщины ПКЖТ на уровне ОС ЛКА, ПНА и ОА у пациентов с признаками массивного кальциноза КА ($p = 0,027$, $p = 0,041$ и $p = 0,026$ соответственно). Выявленные особенности не противоречат результатам других исследователей. Так, исследовательская группа под руководством Р. Torkian изучила взаимосвязь морфометрических показателей ПКЖТ и кальциноза КА у 121 пациента с ИБС. Авторы показали, что увеличение средней толщины ПКЖТ ассоциировано с повышением вероятности кальциноза КА на 49% ($p = 0,004$). ROC-анализ подтвердил диагностическую значимость средних значений ПКЖТ в качестве предиктора кальциноза КА (отношение шансов (ОШ) 0,8, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,87, $p < 0,001$) [4]. Аналогичные результаты получены А.М. De Vos и соавт., которые выявили прямые корреляционные зависимости между средней толщиной ПКЖТ и кальцинозом КА ($r = 0,016$, $p = 0,003$). Кроме того, при сравнительном анализе групп больных, разделенных на основании толщины ПКЖТ, увеличение толщины ПКЖТ ассоциировано с увеличением показателей кальциноза КА ($p = 0,026$) [16].

Однако кроме ПКЖТ в некоторых исследованиях обнаружено, что и другие «некоронарные» сосудистые жировые депо могут потенцировать атерокальциноз [17]. Такими свойствами могут обладать жировые депо аорты. Это наиболее крупное периваскулярное жировое депо. Ввиду анатомических и функциональных особенностей парааортальное жировое депо принято разделять на «этажи»: так, выделяют ПАЖТ на уровне грудного и брюшного отделов аорты. Полученные данные демонстрируют, что при массивном кальцинозе КА у пациентов с ИБС морфометрические показатели ПАЖТ на уровне грудного отдела аорты статистически значимо выше ($p = 0,0004$). Похожие результаты получили S.J. Lehman и коллеги, выявив связь увеличения объема ПАЖТ на уровне грудного отдела аорты с кальцификацией КА (ОШ 1,47, 95% ДИ 1,09–1,98, $p = 0,001$) и стенки брюшного отдела аорты (ОШ 1,48, 95% ДИ 1,11–1,98, $p = 0,001$) [17].

Среди патофизиологических механизмов формирования кальциевых депозитов в коронарных

артериях с участием жировой ткани особого внимания заслуживает способность ЭЖТ экспрессировать гены, кодирующие гликопротеины (остеопонтин, остеоонектин и остеопротегерин), которые регулируют костную и эктопическую минерализацию, а также костные морфогенетические белки (ВМР-2, ВМР-4), индуцирующие дифференцировку гладкомышечных клеток в остеобластическую линию [18, 19]. Так, М. Luna-Luna и соавт. проведен сравнительный анализ уровня экспрессии мРНК остеопонтинина и ВМР-2 эпикардальными адипоцитами и количественная оценка ЭЖТ у пациентов с ИБС и группы сравнения. Экспрессия генов остеопонтинина и ВМР-2 в ЭЖТ у больных ИБС превышала показатели группы сравнения на 70 и 52% соответственно. По данным логистического регрессионного анализа обнаружено увеличение риска кальциноза КА в 6 и 8 раз при высоких значениях остеопонтинина и ВМР-2 соответственно [20]. Следует отметить, что экспрессия генов «прокальцифицирующих» белков в ЭЖТ значительно усиливается в условиях гипоксии миокарда ввиду общего кровоснабжения с миокардом.

Кальцификацию коронарных артерий могут потенцировать адипокины, которые активно секретируют адипоциты эпикарда и сосудов сердца. Проведенные ранее исследования демонстрируют наличие ассоциаций кальциноза КА с провоспалительными адипокинами. В исследовании В.А. Larsen и коллег ИЛ-6 и лептин связаны с большей тяжестью кальциноза КА (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,22–2,19 и ОШ 1,19, 95% ДИ 0,99–1,43 соответственно), тогда как адипонектин предсказывал более низкий риск кальциноза КА (ОШ 0,68, 95% ДИ 0,51–0,92) [21]. «Сердечные» и периваскулярные адипокины могут обладать как прокальцифицирующими свойствами (лептин), так и активно блокировать процессы кальцификации сосудов. В частности, адипонектин, обладающий мощным антикальцифицирующим потенциалом, блокирует провоспалительные цитокины (ФНО-альфа), которые индуцируют остеобластную дифференцировку и апоптоз гладкомышечных клеток.

В рамках настоящего исследования у пациентов с массивным кальцинозом КА отмечены значимо более высокие показатели морфометрии абдоминального жирового депо. У пациентов с массивным кальцинозом КА площадь ВЖТ и индекс ВЖТ/ПЖТ были значимо выше, чем у больных со средним и умеренным кальцинозом ($p = 0,00023$ и $p = 0,0014$ соответственно). Высокая провоспалительная активность ВЖТ абдоминальной локализации, вероятно, служит причиной прогрессирования кальциноза КА [22, 23]. В рамках Framingham Heart Study, в которое вошли 3 130 участников без признаков ИБС, оценены объем ВЖТ и кальциноз КА. На основании ИМТ, окружности талии, объемов

ПЖТ и ВЖТ пациенты были разделены на четыре квартиля. Больные четвертого квартиля, характеризующиеся более высокими показателями выраженности ожирения, имели более высокую распространенность кальциноза КА (ОШ 1,56, 95% ДИ 1,15–2,12) [24]. Несмотря на то что во многих исследованиях обнаружены независимые от пола и возраста ассоциации количественных показателей ВЖТ с кальцинозом КА, в исследовании М.А. Allison только у мужчин выявлена прямая взаимосвязь площади ВЖТ и кальциноза [25].

Наличие значимых ассоциаций между локальными жировыми депо и кальцинозом КА позволило разработать математическую модель для расчета вероятности массивного кальциноза. Комплексный подход в морфометрии локальных жировых депо может применяться в качестве суррогатного маркера массивного кальциноза КА у пациентов с ИБС. Новые данные позволяют использовать диагностическую модель в стратификации риска у больных с ИБС с учетом индивидуального подхода.

Заключение

При ишемической болезни сердца увеличение объема жировой ткани миокарда и сосудов ассоциировано с массивным кальцинозом, что находит отражение в патогенетическом «адиповаскулярном» континууме, характеризующимся стимулиро-

ванием адипогенеза на фоне атерокальциноза коронарных артерий. Морфометрия эпикардальной и периваскулярной жировой ткани при рутинных томографических исследованиях, по нашему мнению, является неинвазивной методикой определения суррогатного маркера тяжелого поражения коронарного русла.

Конфликт интересов

Н.К. Брель заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Коков заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Л. Масенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Белик заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Дылева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Кузьмина заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Груздева, Р.С. Тарасов, В.В. Кашталап и О.Л. Барбараш входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы НИР «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири», № госрегистрации ААА-А-А16-116011910161-2 от 19.01.2016.

Информация об авторах

Брель Наталья Кирилловна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики поликлиники № 2 общества с ограниченной ответственностью «СМ-клиника», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5643-4022

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, профессор РАН заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; профессор кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Коков Александр Николаевич, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии, отделением лучевой диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7573-0636

Масенко Владислава Леонидовна, кандидат медицинских наук врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, младший научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3970-4294

Author Information Form

Brel Natalia K., Radiologist at the Radiology Department, Hospital No. 2, of the SM-Clinic Limited Liability Company "SM-clinic", Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5643-4022

Gruzdeva Olga V., PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Homeostasis Research at the Department of Experimental Medicine, the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; Professor of the Department of Pathological Physiology, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Kokov Alexander N., PhD, Head of the Laboratory of Radiation Diagnostic Methods at the Department of Clinical Cardiology, Department of Radiation Diagnostics of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7573-0636

Masenko Vladislava L., PhD, Radiologist at the Department of Radiation Diagnostics, Junior Researcher at the Laboratory of Radiation Diagnostic Methods, the Department of Clinical Cardiology of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3970-4294

Белик Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, 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** 0000-0003-3996-3325

Дылева Юлия Александровна, кандидат медицинских наук старший 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** 0000-0002-6890-3287

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент 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; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Кузьмина Анастасия Александровна, врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4807-7686

Капитал 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; профессор 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

Барбараш Ольга Леонидовна, академик 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

Belik Ekaterina V., PhD, Researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, the Department of Experimental Medicine, the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3996-3325

Dyleva Julia A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, the Department of Experimental Medicine, the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6890-3287

Tarasov Roman S., PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of X-ray Endovascular and Reconstructive Surgery of the Heart and Vessels, the Department of Heart and Vessels Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Kuzmina Anastasia A., doctor of clinical laboratory diagnostics at the Clinical Diagnostic Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4807-7686

Kashtalap Vasily V., PhD, Head of the Department of Clinical Cardiology of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Barbarash Olga L., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DYuA – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

KVV – 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. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., Abd-Allah F., Abera S.F., Abyu G., Ahmed M., Aksut B., Alam T., Alam K., Alla F. et al. Global regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am College Cardiol.* 2017;70(1):1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.

2. Ertelt K., G n reux P., Mintz G.S., Reiss G.R., Kirtane A.J., Madhavan M.V., Fahy M., Williams M.R., Brener S.J., Mehran R., Stone G.W. Impact of the severity of coronary artery calcification on clinical events in patients undergoing coronary artery bypass grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). *The American Journal of Cardiology.* 2013;112(11):1730-1737. doi:10.1016/j.amjcard.2013.07.038.

3. Lee J.J., Pedley A., Hoffmann U., Massaro J.M., Levy D., Long M.T. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the Framingham Heart Study. *The American journal of medicine.* 2018;131(6):684-692.e12. doi:10.1016/j.amjmed.2018.02.002.

4. Torkian P., Langroudi T.F., Negarestani A.M., Shabestari A.A., Naderian M., Tabary M., Khaheshi I. A new approach to cardiac fat volume assessment and the correlation with coronary artery calcification. *Romanian Journal of Internal Medicine.* 2020;1;58(2):81-91. doi: 10.2478/rjim-2020-0002.

5. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M. Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *American College Of Cardiology* 1990;15:827-32. DOI:10.1016/0735-1097(90)90282-T.

6. Коков А.Н., Брель Н.К., Масенко В.Л., Груздева О.В., Каретникова В.Н., Кашгалап В.В., Барбараш О.Л. Количественная оценка висцерального жирового депо у больных ишемической болезнью сердца с использованием современных томографических методик. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017;(3):113-119. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-113-119

7. Зыков М.В., Хрячкова О.Н., Кашгалап В.В., Быкова И.С., Коков А.Н., Шибанова И.А., Барбараш О.Л. Динамика коронарной кальцификации и ее связь с клиническим течением ишемической болезни сердца и остеопеническим синдромом. *Кардиология.* 2019;59(4):12-20. doi:10.18087/cardio.2019.4.10247

8. Luna-Luna M., Medina-Urrutia A., Vargas-Alarcón G., Coss-Rovirosa F., Vargas-Barrón J., Pérez-Méndez  .

Adipose tissue in metabolic syndrome: onset and progression of atherosclerosis. *Arch Med Res.* 2015;46(5):392–407. doi:10.1016/j.arcmed.2015.05.007

9. Kim B.J., Kang J.G., Lee S.H., Lee J.Y., Sung K.C., Kim B.S., Kang J.H. Relationship of echocardiographic epicardial fat thickness and epicardial fat volume by computed tomography with coronary artery calcification: data from the CAESAR study. *Arch Med Res.* 2017;48(4):352–359. doi:10.1016/j.arcmed.2017.06.010

10. Iwasaki K., Urabe N., Kitagawa A., Nagao T. The association of epicardial fat volume with coronary characteristics and clinical outcome. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(2):301–309. doi:10.1007/s10554-017-1227-7

11. Rosito G.A., Massaro J.M., Hoffmann U., Ruberg F.L., Mahabadi A.A., Vasan R.S., O'Donnell C.J., Fox C.S. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(5):605-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062.

12. Goeller M., Achenbach S., Marwan M., Doris M.K., Cadet S., Commandeur ., Chen X., Slomka P.J., Gransar H., Cao J.J., Wong N.D., Albrecht M.H., Rozanski A., Tamarappoo B.K., Berman D.S., Dey D. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects. *Journal of cardiovascular computed tomography.* 2018.12(1):67-73. doi:10.1016/j.jcct.2017.11.007

13. Gauss S., Klinghammer L., Steinhoff A., Raaz-Schrauder D., Marwan M., Achenbach S., Garlachs C.D. Association of systemic inflammation with epicardial fat and coronary artery calcification. *Inflammation Research.* 2015.64(5):313-319. doi:10.1007/s00011-015-0809-x

14. Abbara S., Desai J.C., Cury R.C., Butler J., Nieman K., Reddy V. Mapping epicardial fat with multi-detector computed tomography to facilitate percutaneous transepical arrhythmia ablation. *European Journal of Radiology.* 2006;57(3):417–422. doi:10.1016/j.ejrad.2005.12.030

15. Mazurek T., Kochman J., Kobylecka M., Wilinski R., Filipiak K.J., Kr licki L., Opolski G. Inflammatory activity of pericoronary adipose tissue may affect plaque composition in patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation: preliminary results. *Kardiol Pol.* 2014;72(5):410-6. doi: 10.5603/KP.a2013.0320.

16. De Vos A.M., Prokop M., Roos C.J., Meijis M.F.L., van der Schouw Y.T., Rutten A., Bots M.L. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *European Heart Journal*. 2008;29(6):777–783. doi:10.1093/eurheartj/ehm564
17. Lehman S.J., Massaro J.M., Schlett C.L., O'Donnell C.J., Hoffmann U., Fox C.S. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):656–661. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.007.
18. Shao J.S., Cai J., Towler D.A. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(7):1423–1430. doi:10.1161/01.ATV.0000220441.42041.20
19. Mikhaylova L., Malmquist J., Nurminskaya M. Regulation of in vitro vascular calcification by BMP4, VEGF and Wnt3a. *Calcif Tissue Int*. 2007;81(5):372–381. doi:10.1007/s00223-007-9073-6
20. Luna-Luna M., Criales-Vera S., Medina-Leyte D., Díaz-Zamudio M., Flores-Zapata A., Cruz-Robles D., López-Meneses M., Olvera-Cruz S., Ramírez-Marroquín S., Flores-Castillo C., Fragoso J.M., Carreón-Torres E., Vargas-Barrón J., Vargas-Alarcón G., Pérez-Méndez Ó. Bone Morphogenetic Protein-2 and Osteopontin Gene Expression in Epicardial Adipose Tissue from Patients with Coronary Artery Disease Is Associated with the Presence of Calcified Atherosclerotic Plaques. *Diabetes,*

Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2020;13:1943–1951. doi: 10.2147/DMSO.S253632.

21. Larsen B.A., Laughlin G.A., Cummins K., Barrett-Connor E., Wassel C.L. Adipokines and severity and progression of coronary artery calcium: Findings from the Rancho Bernardo Study. *Atherosclerosis*. 2017;265:1–6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.022

22. Kramer C.K., von Mühlen D., Gross J.L., Barrett-Connor E. A Prospective Study of Abdominal Obesity and Coronary Artery Calcium Progression in Older Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(12):5039–5044. doi: 10.1210/jc.2009-1497.

23. Ho J.S., Cannaday J.J., Barlow C.E., Willis B., Haskell W.L., FitzGerald S.J. Comparative Relation of General, Central, and Visceral Adiposity Measures for Coronary Artery Calcium in Subjects Without Previous Coronary Events. *The American journal of cardiology*. 2009;104(7):943–946. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.047.

24. Fox C.S., Hwang S.J., Massaro J.M., Lieb K., Vasan R.S., O'Donnell C.J., Hoffmann U. Relation of subcutaneous and visceral adipose tissue to coronary and abdominal aortic calcium (from the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*. 2009.104(4):543–547. doi:10.1016/j.amjcard.2009.04.019

25. Allison M.A., Wright C.M. Body morphology differentially predicts coronary calcium. *International journal of obesity*. 2004.28(3):396–401. doi:10.1038/sj.ijo.0802571.

REFERENCES

1. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., Abd-Allah F., Abera S.F., Abyu G., Ahmed M., Aksut B., Alam T., Alam K., Alla F. et al. Global regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am College Cardiol*. 2017;70(1):1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
2. Ertelt K., Gèneveux P., Mintz G.S., Reiss G.R., Kirtane A.J., Madhavan M.V., Fahy M., Williams M.R., Brenner S.J., Mehran R., Stone G.W. Impact of the severity of coronary artery calcification on clinical events in patients undergoing coronary artery bypass grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(11):1730–1737. doi:10.1016/j.amjcard.2013.07.038.
3. Lee J.J., Pedley A., Hoffmann U., Massaro J.M., Levy D., Long M.T. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the Framingham Heart Study. *The American journal of medicine*. 2018;131(6):684–692.e12. doi:10.1016/j.amjmed.2018.02.002.
4. Torkian P., Langroudi T.F., Negarestani A.M., Shabestari A.A., Naderian M., Tabary M., Khaheshi I. A new approach to cardiac fat volume assessment and the correlation with coronary artery calcification. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2020;1;58(2):81–91. doi:10.2478/rjim-2020-0002.
5. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M. Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *American College Of Cardiology* 1990;15:827–32. DOI:10.1016/0735-1097(90)90282-T.
6. Kokov A.N., Brel N.K., Masenko V.L., Gruzdeva O.V., Karetnikova V.N., Kashtalov V.V., Barbarash O.L. Quantitative assessment of visceral adipose depot in patients with ischemic heart disease by using of modern tomographic methods. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;(3):113–119. (In Russian)
7. Zykov M.V., Hryachkova O.N., Kashtalov V.V., Bykova I.S., Kokov A.N., Shibanova I.A., Barbarash O.L. Dynamics of Coronary Calcification and Its Association with the Clinical Course of Ischemic Heart Disease and Osteopenic Syndrome. *Kardiologija*. 2019;59(4):12–20. (In Russian) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10247>
8. Luna-Luna M., Medina-Urrutia A., Vargas-Alarcón G., Coss-Rovirosa F., Vargas-Barrón J., Pérez-Méndez Ó. Adipose tissue in metabolic syndrome: onset and progression of atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2015;46(5):392–407. doi:10.1016/j.arcmed.2015.05.007
9. Kim B.J., Kang J.G., Lee S.H., Lee J.Y., Sung K.C., Kim B.S., Kang J.H. Relationship of echocardiographic epicardial fat thickness and epicardial fat volume by computed tomography with coronary artery calcification: data from the CAESAR study. *Arch Med Res*. 2017;48(4):352–359. doi:10.1016/j.arcmed.2017.06.010
10. Iwasaki K., Urabe N., Kitagawa A., Nagao T. The association of epicardial fat volume with coronary characteristics and clinical outcome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(2):301–309. doi:10.1007/s10554-017-1227-7
11. Rosito G.A., Massaro J.M., Hoffmann U., Ruberg F.L., Mahabadi A.A., Vasan R.S., O'Donnell C.J., Fox C.S. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(5):605–13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062.
12. Goeller M., Achenbach S., Marwan M., Doris M.K., Cadet S., Commandeur ., Chen X., Slomka P.J., Gransar H., Cao J.J., Wong N.D., Albrecht M.H., Rozanski A., Tamarappoo B.K., Berman D.S., Dey D. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2018.12(1):67–73. doi:10.1016/j.jcct.2017.11.007
13. Gauss S., Klinghammer L., Steinhoff A., Raaz-Schrauder D., Marwan M., Achenbach S., Garlich C.D. Association of systemic inflammation with epicardial fat and coronary artery calcification. *Inflammation Research*. 2015.64(5):313–319. doi:10.1007/s00011-015-0809-x
14. Abbara S., Desai J.C., Cury R.C., Butler J., Nieman K., Reddy V. Mapping epicardial fat with multi-detector computed tomography to facilitate percutaneous transeptal ablation. *European Journal of Radiology*. 2006;57(3):417–422. doi:10.1016/j.ejrad.2005.12.030
15. Mazurek T., Kochman J., Kobylecka M., Wilimski R.,

Filipiak K.J., Królicki L., Opolski G. Inflammatory activity of pericoronary adipose tissue may affect plaque composition in patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation: preliminary results. *Kardiol Pol.* 2014;72(5):410-6. doi: 10.5603/KP.a2013.0320.

16. De Vos A.M., Prokop M., Roos C.J., Meijs M.F.L., van der Schouw Y.T., Rutten A., Bots M.L. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *European Heart Journal.* 2008;29(6):777-783. doi:10.1093/eurheartj/ehm564

17. Lehman S.J., Massaro J.M., Schlett C.L., O'Donnell C.J., Hoffmann U., Fox C.S. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis.* 2010;210(2):656-661. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.007.

18. Shao J.S., Cai J., Towler D.A. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(7):1423-1430. doi:10.1161/01.ATV.000022044.1.42041.20

19. Mikhaylova L., Malmquist J., Nurminskaya M. Regulation of in vitro vascular calcification by BMP4, VEGF and Wnt3a. *Calcif Tissue Int.* 2007;81(5):372-381. doi:10.1007/s00223-007-9073-6

20. Luna-Luna M., Criales-Vera S., Medina-Leyte D., Díaz-Zamudio M., Flores-Zapata A., Cruz-Robles D., López-Meneses M., Olvera-Cruz S., Ramírez-Marroquín S., Flores-Castillo C., Fragoso J.M., Carreón-Torres E., Vargas-Barrón J., Vargas-Alarcón G., Pérez-Méndez Ó. Bone Morphogenetic Protein-2 and Osteopontin Gene Expression in Epicardial Adipose Tissue

from Patients with Coronary Artery Disease Is Associated with the Presence of Calcified Atherosclerotic Plaques. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2020;13:1943-1951. doi: 10.2147/DMSO.S253632.

21. Larsen B.A., Laughlin G.A., Cummins K., Barrett-Connor E., Wassel C.L. Adipokines and severity and progression of coronary artery calcium: Findings from the Rancho Bernardo Study. *Atherosclerosis.* 2017;265:1-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.022

22. Kramer C.K., von Mühlen D., Gross J.L., Barrett-Connor E. A Prospective Study of Abdominal Obesity and Coronary Artery Calcium Progression in Older Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009;94(12):5039-5044. doi: 10.1210/jc.2009-1497.

23. Ho J.S., Cannaday J.J., Barlow C.E., Willis B., Haskell W.L., FitzGerald S.J. Comparative Relation of General, Central, and Visceral Adiposity Measures for Coronary Artery Calcium in Subjects Without Previous Coronary Events. *The American journal of cardiology.* 2009;104(7):943-946. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.047.

24. Fox C.S., Hwang S.J., Massaro J.M., Lieb K., Vasan R.S., O'Donnell C.J., Hoffmann U. Relation of subcutaneous and visceral adipose tissue to coronary and abdominal aortic calcium (from the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology.* 2009.104(4):543-547. doi:10.1016/j.amjcard.2009.04.019

25. Allison M.A., Wright C.M. Body morphology differentially predicts coronary calcium. *International journal of obesity.* 2004.28(3):396-401. doi:10.1038/sj.ijo.0802571.

Для цитирования: Брель Н.К., Груздева О.В., Коков А.Н., Масенко В.Л., Белик Е.В., Дылева Ю.А., Тарасов Р.С., Кузьмина А.А., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(3): 51-63. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-51-63

To cite: Brel N.K., Gruzdeva O.V., Kokov A.N., Masenko V.L., Belik E.V., Dyleva Yu.A., Tarasov R.S., Kuzmina A.A., Kashatalap V.V., Barbarash O.L. Relationship of coronary calcinosis and local fat deposits in patients with coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3): 51-63. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-51-63



УДК 616: 379

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-64-71

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА: КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

С.А. Округин, А.Н. Репин

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

Основные положения

• Рецидивирующий инфаркт миокарда остается важной проблемой здравоохранения вследствие высокой летальности больных. При этом в литературе практически отсутствуют данные о распространенности этого осложнения в популяции, что делает актуальным исследование, выполненное на основе многолетних эпидемиологических программ. Представленный в работе анализ «Регистра острого инфаркта миокарда» (Томск) показал не только высокий уровень летальности больных рецидивирующим инфарктом, но и тенденцию роста заболеваемости данным осложнением, что подтверждает необходимость поиска предикторов его возникновения.

Цель	Определить заболеваемость рецидивирующим инфарктом миокарда (РИМ) и летальность больных РИМ в Томске в течение пяти лет (2016–2020 гг.), выполнить клиничко-анамнестический анализ эпизодов РИМ, зарегистрированных в 2019 и 2020 гг.
Материалы и методы	Исследование включало анализ информационно-аналитической базы данных программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда». За 2019–2020 гг. зарегистрировано 1 748 случаев заболевания острым инфарктом миокарда (ОИМ): у 1 078 мужчин (61,7%) и 670 женщин (38,3%). Выявлено 87 (5%) пациентов с РИМ, среди которых 46 мужчин (52,9%) и 41 (47,1%) женщина. Возраст больных РИМ статистически значимо не различался (72,2±12,7 года у мужчин и 72,1±11,4 года у женщин).
Результаты	Госпитализирован с индексным ОИМ в специализированное отделение 51 (58,6%) больной, пролечены в непрофильных стационарах – 14 (16,1%), 22 (25,3%) человека умерли на догоспитальном этапе без госпитализации. По клиничко-анамнестическим параметрам больные ОИМ с рецидивом и без осложнения не отличались. Коронароангиография выполнена 51 (58,6%) больному РИМ, в 41 (80,4%) случае обнаружено многососудистое поражение коронарного русла. Из числа больных, пролеченных в стационаре, в отделении РИМ выявлен у 43 (49,4%) пациентов, у 22 (25,3%) – дома, после выписки. На догоспитальном этапе РИМ отмечен у 22 (25,3%) умерших, которые не были госпитализированы и, соответственно, не получили никакого лечения. Типичные и атипичные клинические проявления РИМ выявлены в 53 и 47% случаев соответственно. Среди причин РИМ преобладали тромбоз стента (24,1%) и отсутствие лечения индексного ОИМ (35,6%). Не удалось установить причину в 27,6% случаев. Отмечен рост заболеваемости РИМ с 2016 по 2020 г. За время наблюдения уровень летальности от РИМ в два раза превышал таковой среди больных ОИМ в целом.
Заключение	Не выявлено существенных клиничко-анамнестических и других различий среди больных с рецидивирующим и нерцидивирующим ОИМ. Установленные причины РИМ являются не столько причинами, сколько следствием, возможно, еще неизвестных факторов. Данный факт в сочетании с высокой летальностью от РИМ и тенденцией роста уровня заболеваемости обуславливают необходимость поиска предикторов РИМ и возможностей их предупреждения.
Ключевые слова	Острый инфаркт миокарда • Рецидив

Поступила в редакцию: 22.06.2022; поступила после доработки: 03.07.2022; принята к печати: 10.08.2022

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

RECURRENT MYOCARDIAL INFARCTION: CLINICAL, ANAMNESTIC AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

S.A. Okrugin, A.N. Repin

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

Highlights

• Recurrent myocardial infarction remains an important health problem due to the high mortality of patients. At the same time, there is practically no data in the literature on the prevalence of this complication in the population, which makes studies carried out on the basis of long-term epidemiological programs relevant. The analysis of the "Acute Myocardial Infarction Register" (Tomsk) presented in the paper showed not only a high mortality rate of patients with recurrent infarction, but also a tendency to increase the incidence of this complication, which confirms the need to search for predictors of its occurrence.

Aim

To determine the incidence of recurrent myocardial infarction (RMI) and mortality in patients with RMI in Tomsk for five years (2016–2020), to perform a clinical and anamnestic analysis of RMI episodes registered in 2019 and 2020.

Methods

The study was performed on the basis of the data from the information and analytical database of the WHO program "Registry of Acute Myocardial Infarction". In 2019–2020 1748 cases of acute myocardial infarction (AMI) were registered, in 1078 men (61.7%) and 670 women (38.3%). 87 patients with RMI were identified, which accounted for 5%. In this group, there were 46 men (52.9%) and 41 (47.1%) women. The age of RMI patients was almost identical (72.2 ± 12.7 years old in men and 72.1 ± 11.4 years old in women).

Results

51 (58.6%) patients were hospitalized with index AMI in a specialized department, 14 (16.1%) were treated in non-core hospitals and 22 (25.3%) people died at the prehospital stage. Patients with AMI with RMI and without RMI did not differ in clinical and anamnestic parameters. Coronary ventriculography was performed in 51 (58.6%) patients with RMI, in 41 (80.4%) cases there was a multivessel lesion of the coronary bed. RMI occurred in 43 (49.4%) patients who were treated in hospital, in 22 (25.3%) – at home, after discharge. RMI was detected in 22 (25.3%) of the dead at the prehospital stage. Typical and atypical clinical manifestations of RMI occurred in 53% and 47%, respectively. Stent thrombosis (24.1%) and the lack of treatment for index AMI (35.6%) prevailed among the causes of RMI. It was not possible to establish the cause in 27.6% of cases. An increase in the incidence of RMI was noted from 2016 to 2020. During the follow-up, the mortality rate from RMI was two times higher than that among AMI patients in general.

Conclusion

There were no significant clinical, anamnestic and other differences among patients with and without RMI. The established causes of RMI are not so much causes as a consequence of some factors. This fact, combined with the high mortality rate from RMI and the trend towards an increase in the incidence of RMI, makes it necessary to search for predictors of the onset of RMI and ways to prevent them.

Keywords

Acute myocardial infarction • Relapse

Received: 22.06.2022; received in revised form: 03.07.2022; accepted: 10.08.2022

Список сокращений

КВГ – коронаровентрикулография РИМ – рецидивирующий инфаркт миокарда
ОИМ – острый инфаркт миокарда

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) и его осложнения до сих пор остаются нерешенной проблемой

современной кардиологии, сохраняя лидирующие позиции в структуре смертности от ишемической болезни сердца [1]. Повсеместное внедрение в практику

современных методов лечения, в частности инвазивных, существенно повлияло на клиническое течение ОИМ. С одной стороны, снизилась летальность в остром периоде, с другой, возросло число случаев рецидивирующей ишемии миокарда [1, 2]. К последней относят рецидивирующий инфаркт миокарда (РИМ) и раннюю постинфарктную стенокардию. Поскольку эти состояния, особенно РИМ, крайне негативно влияют на прогноз заболевания, поиск методов эффективной профилактики и лечения чрезвычайно актуален. Также необходимо отметить, что проблема РИМ включает и демографический аспект. В настоящее время общей тенденцией изменения возрастной структуры населения во всем мире является неуклонный рост числа лиц старших возрастных групп. Эта ситуация закономерно приводит к увеличению количества пациентов пожилого и старческого возраста в структуре больных ОИМ, доля которых, по результатам отдельных исследований, может составлять более 70% [3, 4]. В свою очередь данный факт свидетельствует о закономерном ухудшении диагностики и клинического течения данной патологии, частой гибели пожилых больных ОИМ (рост числа атипичных клинических проявлений, ухудшение анамнестического фона, частая регистрация ОИМ с зубцом Q, значительное увеличение эпизодов осложненного течения) [1, 5, 6]. Все вышесказанное не может не способствовать и увеличению числа случаев РИМ.

В многочисленных исследованиях по различным аспектам РИМ исходным материалом служили данные стационаров, чаще специализированных [1, 7, 8]. В связи с этим представляется интересным и актуальным оценить проблему РИМ с популяционной точки зрения, используя данные многолетних эпидемиологических программ, таких как «Регистр острого инфаркта миокарда» [9]. Таким образом удастся получить новую важную информацию о данном виде осложнения ОИМ, кроме того, определить уровень заболеваемости и летальности от РИМ в динамике, подчеркнув тем самым остроту и важность проблемы. Вышесказанное обусловило актуальность настоящей работы.

Цель исследования – определение частоты возникновения случаев РИМ и уровня летальности данной группы больных в Томске в динамике (2016–2020 гг.), а также клинико-анамнестический анализ эпизодов РИМ, зарегистрированных в 2019 и 2020 гг. Данная работа является частью крупного исследования, конечная цель которого заключается в поиске ключевых факторов, способствующих развитию РИМ.

Материалы и методы

Материалы для исследования взяты из информационно-аналитической базы эпидемиологиче-

ской программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», действующей в Томске с 1984 г. и направленной на изучение эпидемиологии ОИМ среди городского населения старше 20 лет. Эта реляционная база данных спроектирована и разработана для регистрации, накопления, архивирования и статистической обработки собранных данных. Программа оснащена веб-интерфейсом пользователя, универсальной средой формирования сводной и сводно-распределительной отчетности, возможностью импорта аналитических данных в экспертно-аналитические системы других производителей. Хранение данных организовано с помощью системы управления баз данных Oracle. Под РИМ подразумевался эпизод прогрессирования коронарной недостаточности, развившейся в течение 28 дней после индексного ОИМ при наличии соответствующей клиники, негативных изменений на электрокардиограмме и повышении уровня биохимических маркеров некроза (КФК, КФК-МВ и тропонина) [7, 9]. За время работы «Регистра острого инфаркта миокарда» ежегодное число случаев РИМ варьировало в широких пределах (от 16 до 59 в год), без видимой тенденции как в сторону увеличения, так и уменьшения количества соответствующих эпизодов. За последние 5 лет ежегодно фиксировалось в среднем 868 случаев ОИМ, в том числе 46 (5,3%) эпизодов РИМ.

При изучении клинико-анамнестических особенностей РИМ мы ограничились только 2019 и 2020 гг., поскольку до этого отдельно не занимались проблемой РИМ, а следовательно, в базе «Регистра острого инфаркта миокарда» раньше фиксировался только факт наличия этого осложнения и отсутствовал целый ряд необходимых для тщательного анализа характеристик и параметров. За два анализированных года зарегистрировано 1 748 случаев заболевания ОИМ: у 1 078 мужчин (61,7%) и у 670 женщин (38,3%). Выявлено 87 (5%) пациентов с РИМ, среди которых 46 мужчин (52,9%) и 41 (47,1%) женщина. У мужчин с ОИМ рецидив заболевания отмечен в 4,3% случаев, у женщин – в 6,1% (статистически значимых различий по полу не выявлено; $p = 0,23$). Возраст исследуемых больных не имел статистически значимых различий ($72,2 \pm 12,7$ года для мужчин и $72,1 \pm 11,4$ года для женщин; $p = 0,67$).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными частотами встречаемости. Нормальность распределения возраста пациентов с РИМ установлена с помощью критерия Шапиро – Уилка. Возраст мужчин и женщин с РИМ представлен средними значениями

и стандартными отклонениями. Возраст больных в группах не имел статистически значимых различий ($72,2 \pm 12,7$ года для мужчин и $72,1 \pm 11,4$ года для женщин). Для проверки статистической значимости различий номинальных признаков использовали χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составил 0,05 (p – достигнутый уровень значимости). Информация о численном и возрастно-половом составе населения города изучена на основании данных, полученных из областного управления статистики.

Результаты

В результате проведенного анализа установлено, что максимальное число случаев РИМ регистрировали в зимние месяцы (34,5%), минимальное – летом (13,7%; $p < 0,05$). Факт вполне ожидаемый, если учесть, что в течение многолетних наблюдений в Томске максимальное число случаев ОИМ фиксировали в зимне-весенний период, минимальное – летом. Из числа проанализированных случаев РИМ госпитализирован с индексным ОИМ в специализированное отделение 51 (58,6%) больной, пролечены (в силу разных обстоятельств) в непрофильных стационарах 14 (16,1%) пациентов, 22 (25,3%) человека умерли на догоспитальном этапе (не были госпитализированы). Значительная часть больных, госпитализированных в специализированное отделение, поступила в стационар в первые шесть часов с момента развития заболевания (67,8%). Более половины (57,4%) эпизодов РИМ развились в первую неделю с момента возникновения заболевания, у 58,7 мужчин и 57,6% женщин. Связь между развитием РИМ и временем госпитализации с момента возникновения ОИМ не установлена. Из пациентов, пролеченных в специализированном стационаре, только медикаментозное лечение получали 13 человек (25,5%). Коронарографию при поступлении проводили, но эндоваскулярное вмешательство не выполняли либо из-за противопоказаний у конкретного больного, либо в результате отказа самого пациента от проведения манипуляции. Из 1 082 лиц с ОИМ без рецидивирующего течения, пролеченных в специализированном стационаре, эндоваскулярное вмешательство не выполнено в силу указанных выше причин только 51 больному (5,0%), что значительно меньше, чем у пациентов с РИМ ($p < 0,001$).

Следует отметить, что набор назначенных препаратов был стандартным не только для данных больных, но и пациентов с ОИМ в целом и включал бета-блокаторы, статины, дезагреганты, антикоагулянты и препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Препараты остальных групп назначали индивидуально, по мере необ-

ходимости, в зависимости от особенностей течения заболевания или наличия у пациента сопутствующей патологии. Лица, лечившиеся в непрофильных стационарах, специализированного лечения и обследования не получали в силу отсутствия у них правильного диагноза. Так, в течение двух анализируемых лет в непрофильных стационарах в силу различных причин пролечены 292 человека, что составило 26,9% всех госпитализированных больных ОИМ без рецидивирующего течения. Клинико-anamnestические особенности пациентов с ОИМ представлены в табл. 1. По большинству параметров сравниваемые группы больных существенно не отличались.

По результатам коронароангиографии (КВГ), которая выполнена 51 (58,6%) больному РИМ в процессе лечения индексного инфаркта, в 41 (80,4%) случае выявлено тяжелое многососудистое поражение коронарного русла, кроме того, в 36 (70,6%) случаях рецидивирующая ишемия была локализована в передней, передне-перегородочной и верхушечной областях левого желудочка. Следует отметить, что по данным КВГ у больных без РИМ многососудистое поражение коронарного русла регистрировали незначительно реже (72,5%), чем с РИМ. Из числа больных, лечившихся в стационаре, непосредственно в отделении РИМ возник у 43 (49,4%) лиц, у 22 (25,3%) осложнение зафиксировано уже дома, после выписки. На догоспитальном этапе РИМ выявлен у 22 (25,3%) негоспитализированных и умерших пациентов, которые не получали лечение. Информация о состоянии больных и данные анамнеза собраны на основании анализа всех доступных медицинских документов (согласно рекомендациям «Регистра острого инфаркта миокарда») [9]. Состояние коронарного русла, а также сроки возникновения индексного ОИМ и РИМ выяснены на основании судебно-медицинского исследования, в частности по результатам гистологического анализа путем определения возраста очагов некротизированного миокарда.

Клиническая картина, манифестировавшая рецидив инфаркта миокарда, определена в 66 (75,9%) случаях. В отличие от индексного ОИМ типичные и атипичные клинические проявления РИМ встречались одинаково часто (53 и 47% соответственно). В половине случаев атипичная клиника была представлена астматическим вариантом. Изменения на электрокардиограмме в процессе рецидивирования установлены в 54 (62,1%) случаях. Существенно чаще (у 37 больных, 68,5%) они проявлялись в виде подъема или депрессии сегмента ST, тогда как остальные изменения встречались значительно реже (у 17 больных, 31,5%; $p < 0,05$).

Среди женщин, в сравнении с мужчинами, было больше лиц старше 60 лет (87,8 и 67,4% соответственно; $p < 0,05$) и значительно меньше моложе

60 лет (12,2 и 32,6% соответственно; $p < 0,05$). Все женщины с РИМ страдали артериальной гипертонией, мужчины – в 76,1% случаев ($p < 0,05$). Сахарный диабет также чаще обнаружен у женщин, чем у мужчин (34,1 и 8,7% соответственно; $p < 0,05$). Остальные различия были статистически незначимыми.

На рисунке представлены возможные причины развития РИМ. Верификацию данных параметров производили на основании комплексного анализа клинической картины, данных электрокардиограммы, уровня маркеров ОИМ, а также результатов КВГ. В случае летального исхода оценивали данные патологоанатомического и судебно-медицинского исследования с обязательным учетом гистологической картины.

Из общего числа РИМ летальный исход в течение двух лет наблюдения зарегистрирован в 61 случае. Следовательно, показатель общей летальности от РИМ за анализируемый период составил 70,9%. Уровень общей летальности больных ОИМ был почти в два раза ниже, составив 32,9%. Причинами смерти пациентов с РИМ явились кардиогенный шок – 40,7%, острая левожелудочковая недостаточность – 35,2%, разрыв миокарда – 13%; остальные причины составили 11,1% случаев.

Уровень заболеваемости РИМ населения Томска и показатели летальности больных в течение пяти лет представлены в табл. 2. Уровень заболеваемости РИМ стабильно повышался до 2018 г., снизившись в 2019 г. – практически до уровня 2016 г. с последующим существенным ростом в 2020 г.

Уровень летальности за указанный период значительно вырос среди мужчин, у женщин такой закономерности не прослеживается, хотя отмечен ее существенный рост в 2018 г. по сравнению с предыдущим годом. Следует еще раз подчеркнуть, что за все время наблюдения уровень летальности от РИМ практически в два раза превышал таковой среди больных ОИМ. Не исключено, что столь высокий уровень летальности от РИМ в значительной степени связан с госпитализацией части пациентов в непрофильные стационары и летальными случаями на догоспитальном этапе.

Обсуждение

По результатам исследования не выявлено существенных клинико-anamnestических, гендерных, лечебных и других различий среди пациентов с рецидивирующим и нероцидивирующим ОИМ. В целом основные параметры больных РИМ совпадают



Таблица 1. Клинико-anamnestические характеристика пациентов с рецидивирующим и нероцидивирующим острым инфарктом миокарда

Table 1. Clinical and anamnestic features of recurrent and non-recurrent acute myocardial infarction

Показатель / Parameter	РИМ (-) / Non-recurrent RMI, n = 1 661		РИМ (+) / Recurrent RMI, n = 87		p	
	Абс. ц. / Abs. c.	%	Абс. ц. / Abs. c.	%		
Клиника индексного ОИМ / AMI index clinic	типичная / typical	1 188	71,5	51	58,6	0,01
	атипичная / atypical	339	20,4	20	23,0	0,56
	неизвестно / unknown	134	8,1	16	18,4	0,001
Анамнез / Anamnesis	ОИМ (без учета индексного инфаркта) / AMI (excluding index infarction)	360	21,7	24	27,6	0,194
	СН / AP	720	43,3	45	51,7	0,124
	АГ / АН	1 446	87,1	76	87,4	0,935
	ОНМК / STROKE	180	10,8	11	12,6	0,598
	СД 2 / DM 2	406	24,4	18	20,7	0,394
	ХБП / CKD	616	37,1	38	43,7	0,215
	АКШ / CABG	55	3,3	3	3,4	0,960
ЧКВ / PCI	177	10,7	18	20,8	0,037	

Примечание: АГ – артериальная гипертония; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; РИМ – рецидивирующий инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; СН – стенокардия напряжения; ХБП – хроническая болезнь почек; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства.
Note: АН – arterial hypertension; AMI – acute myocardial infarction; AP – angina pectoris; CABG – coronary artery bypass grafting; CKD – chronic kidney disease; DM – diabetes mellitus; PCI – percutaneous coronary intervention; RMI – recurrent myocardial infarction; STROKE – acute cerebrovascular accident.

с соответствующими данными литературы: пожилой возраст, «коронарный» анамнез, частое атипичное начало РИМ, многососудистое поражение коронарного русла, некротизация передних отделов левого желудочка [7, 8, 10, 11]. В то же время, согласно полученным в настоящей работе результатам, подобные характеристики встречаются у лиц без РИМ с такой же частотой. Поэтому остается открытым вопрос, почему в двух практически аналогичных случаях ОИМ (клиника, анамнез, данные КВГ, медикаментозное и высокотехнологичное лечение) у одного пациента заболевание заканчивается выздоровлением, а у другого – рецидивом. Мы не можем считать, в отличие от некоторых исследователей [8], что основной причиной РИМ обязательно является тромботическая реокклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии после тромболитической терапии или чрескожного коронарного вмешательства. Безусловно, больным РИМ значительно чаще выполняли чрескожное коронарное вмешательство с использованием современных стентов с лекарственным покрытием. Однако реканализация не спасла от рецидива ИМ, в ряде случаев обнаружен тромбоз стентов. Практически в каждом четвертом случае причиной РИМ выступил тромбоз стента.

Подробный анализ данных коронароангиографий еще не завершен, но уже сейчас можно говорить о многососудистом поражении и протяженных стенозах коронарных артерий, однако аналогичные изменения отмечены и среди пациентов без РИМ. В дальнейшем мы планируем изучить возможные причины недостаточной эффективности чрескожного коронарного вмешательства среди этих больных. Причинами могут быть технические сложности вмешательства, нарушения режима тромболитической терапии, недостаточная приверженность пациентов врачебным реко-

мендациям и проводимой терапии (особенно при развитии РИМ после выписки из стационара). Влияние низкой комплаентности на риск прогрессирования ОКС подтверждено другими исследователями [12]. Отсутствие лечения индексного ОИМ привело к рецидиву заболевания в каждом третьем случае. В связи с этим необходимо отметить отсутствие в ряде эпизодов специализированной помощи (непрофильный стационар), что не могло не повлиять на неблагоприятный исход, а также эпизоды смерти больных на догоспитальном этапе. Вероятно, ряд факторов развития РИМ мы пока не выявили, учитывая сложность получения полноценной информации в случае смерти больных вне стационара. Данный момент в сочетании с высокой летальностью от РИМ, ранее отмеченной другими авторами [13], а также тенденция роста встречаемости осложнения ОИМ свидетельствуют о необходимости и актуальности поиска предикторов РИМ и своевременного лечения заболевания.

Заключение

По результатам исследования в среднем у 5% пациентов с индексным ОИМ отмечено рецидивирующее течение заболевания, летальность при этом составила 71%. Более половины больных умерли от острой сердечной недостаточности (кардиогенный шок, отек легких и т. д.). Отсутствие значительных различий в клинико-анамнестических параметрах между лицами с рецидивирующим и нерецидивирующим ОИМ не позволяет отнести указанные факторы к предикторам, способствующим развитию данного осложнения. Для этого, вероятно, необходимы другие методологические подходы. Тем не менее проблема РИМ, с учетом неблагоприятной эпидемиологической ситуации, остается актуальной и требует дальнейшего изучения.

Таблица 2. Заболеваемость рецидивирующим инфарктом миокарда населения Томска и летальность больных в 2016–2020 гг.
Table 2. The incidence of recurrent myocardial infarction in the population of Tomsk and the mortality rate of patients in 2016–2020

Показатель / Parameter		2016	2017	2018	2019	2020
Всего больных / Total patients, n	Оба пола / Both sexes	34	51	59	34	52
	Мужчины / Men	13	32	39	19	25
	Женщины / Women	21	19	20	15	27
Заболеваемость (на 1 000 жителей) / Morbidity (per 1000 inhabitants)	Оба пола / Both sexes	0,07	0,11	0,13*	0,08	0,12*
	Мужчины / Men	0,06	0,15	0,19*	0,09	0,13*
	Женщины / Women	0,08	0,07	0,08	0,06	0,11*
Число умерших / Number of deaths, n	Оба пола / Both sexes	23	34	40	24	37
	Мужчины / Men	8	23	25	14	19
	Женщины / Women	15	11	15	10	18
Летальность / Mortality, %	Оба пола / Both sexes	67,6	66,6	67,8	70,6	71,2
	Мужчины / Men	61,5	71,9	64,1	73,7	76*
	Женщины / Women	71,4	57,9	75**	66,7	66,7

Примечание: * $p < 0,05$ по отношению к 2016 г.; ** $p < 0,05$ по отношению к 2017 г.
Note: * $p < 0.05$ in relation to 2016; ** $p < 0.05$ in relation to 2017.

Конфликт интересов

С.А. Округин 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 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1355-0154

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» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7123-0645

Author Information Form

Okrugin Sergey A., PhD, Senior Researcher at the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Tomsk NRMC), Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1355-0154

Repin Aleksey N., PhD, Professor, Head of the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Tomsk NRMC), Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7123-0645

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

OSA – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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): 33-38.
2. Люсов В.А., Лебедев А.Ю., Петрова Е.В., Волов Н.А., Гордеев И.Г., Клыков Л.Л. Рецидивирующие расстройства коронарного кровообращения при остром инфаркте миокарда. Российский кардиологический журнал. 2006; 2: 88-93.
3. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., Паршин Е.А. Влияние демографической ситуации на эпидемиологию острой коронарной патологии в городской популяции Западно-Сибирского региона. Российский кардиологический журнал. 2014; 11(115): 62-66.
4. Alexander K.P., Roe M.T., Chen A.Y., Lytle B.L., Pollack C.V., Jr, Foody J.M., et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46: 1479-87. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.084.
5. Тукиш О.В., Округин С.А., Юнусова Е.Ю., Ефимова Е.В., Гарганеева А.А. Острый инфаркт миокарда у лиц пожилого и старческого возраста: эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда». Успехи геронтологии 2016; 29(1): 123-127. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-17-23
6. Груздев А.А. Инфаркт миокарда у больных старших возрастных групп. Клиническая геронтология. 2010; 11-12: 14-17.
7. Мирончик Е.В., Пырочкин В.М., Долгошей Т.С., Пырочкин А.В., Лискович Т.Г., Брынина А.В. Рецидивирующий инфаркт миокарда и особенности его течения. Кардиология в Беларуси. 2012; 4(23): 69-75.
8. Бальш Е.М., Статкевич Т.В., Патеюк И.В., Картун Л.В., Митьковская Н.П. Рецидивирующие коронарные события у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2014; (3): 32-37.
9. Бетиг З., Мазур Н.А., Метелица В.И. Сравнительные данные по регистрам инфаркта миокарда в Москве и Берлине. В кн. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Медицина. 1977: 166-193.
10. Сотников А.В., Епифанов С.Ю., Кудинова А.Н., Гордиенко А.В., Носович Д.В. Предикторы рецидивирующих ишемических поражений у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019; 7(4): 565-574. doi:10.23888/HMJ201974565-574
11. Radovanovic D., Maurer L., Bertel O., Witassek F., Urban P, Stauffer J.C., Pedrazzini G., Erne P. Treatment and outcomes of patients with recurrent myocardial infarction: A prospective observational cohort study. J. Cardiol. 2016; 68 (6): 498-503. doi: 10.1016/j.jcc.2015.11.013.
12. Петров А.Г., Абрамов Н.В., Седых Д.Ю., Кашталап В.В. Методический подход к прогнозированию риска некомплаенса пациентов с инфарктом миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(4): 48-57. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-4-48-57
13. Сыркин А. Л. Острый коронарный синдром. М. МИА. 2019.

REFERENCES

1. Vershinina E.O., Ryabov V.V., Repin A.N., Markov V.A. Comparison of the effect of selective beta-blockers: nebivolol and metoprolol on early left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2011; 26 (3): 33-38. (In Russian)
2. Lyusov V.A., Lebedev A.Yu., Petrova E.V., Volov N.A., Gordeev I.G., Klykov L.L. Recurrent disorders of coronary circulation in acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2006; 2: 88-93. (In Russian)
3. Garganeeva A.A., Okrugin S.A., Borel K.N., Parshin E.A. Influence of the demographic situation on the epidemiology of acute coronary pathology in the urban population of the West Siberian region. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 11 (115): 62-66. (In Russian)
4. Alexander K.P., Roe M.T., Chen A.Y., Lytle B.L., Pollack C.V., Jr, Foody J.M., et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1479–87. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.084.
5. Tukish O.V., Okrugin S.A., Yunusova E.Yu., Efimova E.V., Garganeeva A.A. Acute myocardial infarction in elderly and senile people: an epidemiological study under the WHO program "Register of acute myocardial infarction". *Advances in Gerontology*. 2016; 29 (1): 123-127. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2019-3-17-23
6. Gruzdev A.A. Myocardial infarction in patients of older age groups. *Clinical Gerontology*. 2010; 11-12: 14-17. (In Russian)
7. Mironchik E.V., Pyrochkin V.M., Dolgoshey T.S., Pyrochkin A.V., Liskovich T.G., Brynina A.V. Recurrent myocardial infarction and features of its course. *Cardiology in Belarus*. 2012; 4 (23): 69-75. (In Russian)
8. Balysh E.M., Statkevich T.V., Pateyuk I.V., Kartun L.V., Mitkovskaya N.P. Recurrent coronary events in patients with macrofocal myocardial infarction. *Bulletin of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical Science Series*. 2014; (3): 32-37. (In Russian)
9. Betig Z., Mazur N.A., Blizzard V.I. Comparative data on myocardial infarction registers in Moscow and Berlin. In *Epidemiology of cardiovascular diseases*. Moscow: Medicine. 1977: 166-193. (In Russian)
10. Sotnikov A.V., Epifanov S.Yu., Kudinova A.N., Gordienko A.V., Nosovich D.V. Predictors of recurrent ischemic lesions in men under 60 years of age with myocardial infarction. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7 (4): 565-574. (In Russian) doi:10.23888/HMJ201974565-574
11. Radovanovic D., Maurer L., Bertel O., Witassek F., Urban P, Stauffer J.C., Pedrazzini G., Erne P. Treatment and outcomes of patients with recurrent myocardial infarction: A prospective observational cohort study. *J. Cardiol*. 2016; Vol. 68 (6): 498-503. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.11.013.
12. Petrov A.G., Abramov N.V., Sedyh D.Yu., Kashtalap V.V. Methodological approach to risk prediction noncompliance in patients with myocardial infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(4):48-57. (In Russian) doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-4-48-57
13. Syrkin A.L. Acute coronary syndrome. Moscow: MIA. (In Russian)

Для цитирования: *Округин С.А., Репин А.Н. Рецидивирующий инфаркт миокарда: клинико-anamnestические и эпидемиологические аспекты. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3): 64-71. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-64-71*

To cite: *Okrugin S.A., Repin A.N. Recurrent myocardial infarction: clinical, anamnestic and epidemiological aspects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(3): 64-71. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-64-71*

УДК 616.12-008.46

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-72-83

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ У ПАЦИЕНТОВ С АНТРАЦИКЛИНИНДУЦИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Т. Тепляков¹, С.Н. Шилов², Е.В. Гракова¹, К.В. Копьева¹, Е.Т. Бобылева², Е.Н. Березикова²,
А.А. Попова², Е.Н. Самсонова²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), ул. Киевская, 111а, Томск, Российская Федерация, 634012;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 63009

Основные положения

• Повышенные уровни матриксных металлопротеиназ 2 и 9 ассоциированы с иницированием и тяжестью ХСН, развившейся после терапии рака молочной железы антрациклинами, что может способствовать ремоделированию сердца и прогрессированию систолической дисфункции. Концентрации матриксных металлопротеиназ 2 и 9 в сыворотке крови служат предикторами неблагоприятного течения антрациклиндуцированной сердечной недостаточности.

Цель

Оценить роль матриксных металлопротеиназ 2 (ММП-2) и 9 (ММП-9) в развитии и течении антрациклиндуцированной хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение 24 мес. наблюдения.

Материалы и методы

В исследование включены 114 женщин с развившейся через 12 мес. после завершения химиотерапии по поводу рака молочной железы ХСН. Контрольную группу (n = 70) составили женщины (средний возраст 45,0 [42,0; 50,0] лет), которые получали доксорубин, но у них не развилась ХСН через 12 мес. после химиотерапии. Уровни биомаркеров (ММП-2, ММП-9, предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)) в сыворотке крови определяли с помощью сэндвич-иммуноанализа.

Результаты

Больные ХСН имели признаки ремоделирования сердца и более высокие значения NT-proBNP, ММП-2 и ММП-9 ($p < 0,001$), чем женщины из контрольной группы. Через 24 мес. наблюдения все пациенты с ХСН разделены на две группы: 1-я группа – женщины с неблагоприятным течением ХСН (n = 54), 2-я группа – с благоприятным течением патологии (n = 60). Критерии неблагоприятного течения ХСН: появление новых или ухудшение имеющихся симптомов/признаков СН и/или госпитализация вследствие декомпенсации СН; снижение фракции выброса левого желудочка более 10% или увеличение функционального класса ХСН на один или более. Исходные эхокардиографические параметры и значения NT-proBNP не различались между группами. Уровень ММП-2 был выше на 8% ($p = 0,017$), ММП-9 на – 18,4% ($p < 0,001$) в группе 1 в сравнении с группой 2. Также в 1-й группе уровень ММП-2 снизился через 24 мес. наблюдения, во 2-й группе, напротив, увеличился к концу периода наблюдения. Уровни ММП-2 $\geq 388,2$ пг/мл (чувствительность 46%, специфичность 80%, AUC = 0,64; $p = 0,013$) и ММП-9 $\geq 21,3$ пг/мл (чувствительность 86%, специфичность 84,4%, AUC = 0,9; $p < 0,001$) определены как предикторы неблагоприятного течения ХСН.

Заключение

Ремоделирование внеклеточного матрикса может играть важную роль в патогенезе ХСН, инициируемой препаратами класса антрациклинов. Повышенные уровни ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови ассоциированы с неблагоприятным течением антрациклиндуцированной ХСН и могут быть рекомендованы при оценке риска неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова

Кардиотоксичность • Антрациклины • Сердечная недостаточность • Матриксные металлопротеиназы

Поступила в редакцию: 23.05.2022; поступила после доработки: 06.07.2022; принята к печати: 30.08.2022

Для корреспонденции: Сергей Николаевич Шилов, newsib54@gmail.com; адрес: Красный просп., 52, Новосибирск, Россия, 630091

Corresponding author: Sergey N. Shilov, newsib54@gmail.com; address: 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russia, 630091

PROGNOSTIC VALUE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN PATIENTS WITH ANTHRACYCLINE-INDUCED HEART FAILURE

A.T. Teplyakov¹, S.N. Shilov², E.V. Grakova¹, K.V. Kopeva¹, E.T. Bobyleva², E.N. Berezikova²,
A.A. Popova², E.N. Samsonova²

¹ Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; ² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630091

Highlights

- Elevated levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 are associated with the initiation and severity of CHF developed after breast cancer therapy with anthracyclines, which may contribute to cardiac remodeling and the progression of systolic dysfunction. Concentrations of matrix metalloproteinases-2 and -9 in blood serum serve as predictors of the unfavorable course of anthracycline-induced heart failure.

Aim To assess the role of matrix metalloproteinases-2 (MMP-2) and 9 (MMP-9) in the development and course of anthracycline-induced chronic heart failure (CHF) during 24 months of observation.

Methods The study included 114 women 12 months after completion of chemotherapy (CT) for breast cancer and developed CHF. The control group (n = 70) consisted of women (mean age 45.0 [42.0; 50.0] years old) who received doxorubicin as part of chemotherapy, but they did not develop CHF 12 months after completion of chemotherapy. The levels of biomarkers (MMP-2, MMP-9, NT-proBNP) in blood serum were determined using a sandwich immunoassay.

Results Patients with CHF had signs of cardiac remodeling and higher values of NT-proBNP, MMP-2 and MMP-9 (p<0.001) than women from the control group. After 24 months of observation, all patients with CHF were divided into 2 groups: group 1 – women with an unfavorable course of CHF (n = 54), group 2 – women with favorable course of pathology (n = 60). Criteria for the unfavorable course of CHF: the emergence of new or worsening of existing symptoms/signs of heart failure; and/or hospitalization due to HF decompensation; decrease in left ventricular ejection fraction by more than 10%; or an increase in the functional class of CHF by 1 or more. Baseline echocardiographic parameters and NT-proBNP values did not differ in groups 1 and 2. Levels of MMP-2 were higher by 8% (p = 0.017) and MMP-9 by 18.4% (p<0.001) in group 1. In 1 group the level of MMP-2 decreased after 24 months of observation. In group 2 the level of MMP-2 increased by the end of the observation period. MMP-2 levels ≥ 388.2 pg/ml (sensitivity 46%, specificity 80%; AUC = 0.64; p = 0.013) and MMP-9 ≥ 21.3 pg/ml (sensitivity 86%, specificity 84.4%; AUC = 0.9; p<0.001) were determined as predictors of an unfavorable course of CHF.

Conclusion Remodeling of the extracellular matrix may play an important role in the pathogenesis of CHF initiated by drugs of the anthracycline class. Elevated levels of MMP-2 and MMP-9 in the blood serum are associated with an unfavorable course of anthracycline-induced CHF and can be recommended when assessing the risk of an unfavorable course of pathology.

Keywords Cardiotoxicity • Anthracyclines • Heart failure • Matrix metalloproteinases

Received: 23.05.2022; received in revised form: 06.07.2022; accepted: 30.08.2022

Список сокращений

ВКМ	– внеклеточный матрикс	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ММП	– матриксная металлопротеиназа	NT-proBNP	– предшественник мозгового натрийуретического пептида
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка		
ФК	– функциональный класс		

Введение

Антрациклины по-прежнему являются одним из наиболее применяемых классов химиотерапевтических препаратов для лечения онкологических заболеваний [1]. Этот факт остается актуальным даже после внедрения новых методов лечения рака за последние несколько лет, таких как таргетные препараты и иммунотерапевтические лекарственные средства [2]. Сердечно-сосудистые заболевания, в целом и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в частности связаны с раком [3] общими факторами риска, среди которых курение, малоподвижный образ жизни и ожирение.

Одно из наиболее частых проявлений кардиотоксичности – дисфункция левого желудочка (ЛЖ). Однако точные определения кардиотоксичности и значительного снижения сердечной функции спорны [4]. Первое противоречие относится к порогу клинически значимой дисфункции ЛЖ. Текущие руководства, основанные на критериях Американского общества эхокардиографии, определяют кардиотоксичность как снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на $\geq 10\%$ от исходного уровня или абсолютное значение $\leq 53\%$ [5]. В соответствии с Руководством по клинической практике Европейского общества медицинской онкологии дисфункция ЛЖ определяется по: а) снижению ФВ ЛЖ; б) симптомам СН; в) признакам СН; г) снижению ФВ ЛЖ от ≥ 5 до $\leq 55\%$ с сопутствующими признаками или симптомами сердечной недостаточности или снижению ФВ ЛЖ от ≥ 10 до $\leq 55\%$ без сопутствующих признаков или симптомов [6]. Согласно консенсусу американских и европейских экспертов по визуализации с использованием технологии Speckle Tracking Imaging (2D Strain) пациентов при проведении противоопухолевой терапии, снижение показателей глобальной продольной деформации на 15% относительно исходных значений служит предиктором ранней субклинической дисфункции ЛЖ [7].

Кардиотоксичность, связанная с антрациклинами, варьирует от субклинической кардиомиопатии до сердечной недостаточности, которая может возникнуть в течение первой недели лечения антрациклинами или даже спустя десятилетия [8]; однако большинство случаев отмечены в течение года после лечения [9]. Фактически, по крайней мере в течение последующих двух десятилетий, вызванная антрациклинами сердечная недостаточность была ведущей патологией у лиц, переживших онкологические заболевания в детском возрасте [10].

Цель исследования – оценить роль матриксных металлопротеиназ 2 (ММП-2) и 9 (ММП-9) в развитии и течении антрациклининдуцированной ХСН в течение 24 мес. наблюдения.

Материалы и методы

В исследование включены 114 женщин (средний возраст 48,0 [46,0; 52,0] лет) с ХСН, развившейся

через 12 мес. после завершения химиотерапии по поводу рака молочной железы. Контрольную группу ($n = 70$) составили женщины (средний возраст 45,0 [42,0; 50,0] лет), которые получали доксорубин, но у них не развилась ХСН через 12 мес. после завершения химиотерапии. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (протокол № 207, 23.12.2020).

Критерии включения: 1) женщины с раком молочной железы без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, у которых развилась ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); 2) лечение рака молочной железы комбинацией доксорубина и циклофосфида (режим AC) либо комбинацией доксорубина, циклофосфида и доцетаксела (режим TAC); 3) уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ≥ 125 пг/мл; 4) ремиссия рака молочной железы.

Критерии исключения: 1) сахарный диабет 1-го и 2-го типов; 2) ишемическая болезнь сердца; 3) артериальная гипертензия; 4) пороки клапанов и кардиомиопатии любой этиологии; 5) сопутствующая тяжелая почечная, печеночная или полиорганная недостаточность; 6) признаки лекарственной непереносимости; 7) хронический алкоголизм или психические расстройства.

Критериями ХСН, индуцированной антрациклинами, были: абсолютное снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходных значений до начала ХТ или менее 55% с признаками/симптомами сердечной недостаточности, а также уровень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл через 12 мес. после завершения ХТ. Уровни биомаркеров в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (NT-proBNP, Biomedica Immunoassays, Австрия; ММП-2 и ММП-9, eBioscience, США).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США) и MedCalc 11.5.0.0 (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Количественные переменные определяли в виде медианы (Me), а также 25-го и 75-го квартилей (25Q и 75Q). Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали критерий Манна – Уитни. Для качественных признаков анализировали таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой менее 5, применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2×2). Для определения уровней биомаркеров в качестве предикторов неблагоприятного течения ХСН использовали ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC).

Критический уровень значимости p для всех использованных процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты

Через 12 мес. после завершения химиотерапии в исследование включены 114 пациенток с ХСН, развившейся после лечения рака молочной железы антрациклинами, у которых выявлено снижение ФВ ЛЖ на 24,3% в сравнении с исходными значениями (с 66,0 [61; 70] до 50 [47; 52] %). На момент включения в исследование у 42,2% женщин зарегистрировали I ФК ХСН, II ФК – у 43,9%, III ФК – у 7,9%. Все пациентки получали терапию бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента для лечения ХСН согласно рекомендациям экспертов по лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии [9]. Лечение назначено при диагностировании ХСН на момент

включения в исследование. Дозы препаратов титрованы до максимально переносимых.

Контрольную группу составили женщины ($n = 70$) с ФВ ЛЖ 66 [64; 69] %, без клинических признаков ХСН. В табл. 1 представлены исходные демографические и клинические характеристики исследуемых групп пациенток. Женщины с ХСН имели признаки ремоделирования сердца и более высокие значения NT-proBNP, ММП-2 и ММП-9 ($p < 0,001$).

У женщин с ХСН, развившейся после химиотерапии рака молочной железы антрациклинами, уровни ММП-2 коррелировали ($p < 0,05$) с ФВ ЛЖ ($r = -0,674$), конечным диастолическим размером ($r = 0,296$), конечным систолическим размером ($r = 0,399$), NT-proBNP ($p = 0,568$) и ММП-9 ($r = 0,634$). Уровни ММП-9 коррелировали ($p < 0,05$) с ФВ ЛЖ ($r = -0,665$), конечным диастолическим размером ($r = 0,295$), конечным систолическим размером ($r = 0,398$) и NT-proBNP ($p = 0,698$).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов в зависимости от наличия ХСН, индуцированной антрациклинами
Table 1. Initial characteristics of patients depending on the presence of anthracycline-induced CHF

Параметр / Parameter	Пациенты с ХСН / Patients with CHF, n = 114	Пациенты без ХСН / Patients without CHF, n = 70	P
Возраст, лет / Age, years	48 [46; 52]	45 [42; 50]	0,057
Кумулятивная доза доксорубина, мг/м ² / Cumulative dose of doxorubicin, mg/m ²	360 [300; 360]	360 [300; 360]	0,818
Режим химиотерапии / Chemotherapy regimen, n (%): доксорубин + циклофосфамид / doxorubicin + cyclophosphamide	61 (53,5)	39 (55,7)	0,631
доксорубин + циклофосфамид + доцетаксел / doxorubicin + cyclophosphamide + docetaxel	53 (46,5)	31 (44,3)	0,654
ФВ ЛЖ / LVEF, %	50,0 [47; 50]	66,0 [64; 69]	<0,001
КДР, мм / EDD, mm	49 [46; 51,0]	44,0 [42; 47]	<0,001
КСР, мм / ESD, mm	36 [33; 38]	31 [29; 33]	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	23,7 [21,4; 26,2]	23,6 [21,9; 25,7]	0,859
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic BP, mm Hg	115 [110; 120]	115 [110; 120]	0,744
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic BP, mm Hg	70 [70; 80]	70 [70; 80]	0,932
ХОБЛ / COPD, n (%)	13 (11,4)	9 (12,8)	0,747
Тест 6-минутной ходьбы, м / 6-minute walk test distance, m	419 [358; 467]	567 [563; 577]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	5,2 [4,85; 5,7]	5,25 [4,8; 5,7]	0,882
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	109,5 [100; 117]	109,5 [99; 117,5]	0,798
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	323,0 [260,7; 377,7]	54,65 [45,7; 72,6]	<0,001
ММП-2, нг/мл / MMP-2, ng/ml	359,9 [312,0; 412,1]	236,5 [173,6; 289,5]	<0,001
ММП-9, нг/мл / MMP-9, ng/ml	21,3 [19,95; 23,91]	10,1 [8,75; 11,19]	<0,001

Примечание: АД – артериальное давление; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ММП – матриксная металлопротеиназа; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Опубликовано с разрешения Elsevier по лицензии CC BY 4.0. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? International Journal of Cardiology. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

Note: BP – blood pressure; CHF – chronic heart failure; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension; LVEF – left ventricular ejection fraction; MMP – matrix metalloproteinase; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide.

Published with the permission of Elsevier under the CC BY 4.0 license. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? International Journal of Cardiology. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

Через 24 мес. наблюдения все пациенты с ХСН и сохраняющейся ремиссией рака молочной железы разделены на две группы: 1-я группа – женщины с неблагоприятным течением ХСН (n = 54), 2-я группа – с благоприятным течением патологии (n = 60). Критериями неблагоприятного течения ХСН явились появление новых или ухудшение имеющихся симптомов/признаков СН и/или госпитализация вследствие декомпенсации СН, снижение ФВ ЛЖ более 10%

или увеличение ФК ХСН на один или более. Лица, которые не соответствовали перечисленным критериям, отнесены к благоприятному течению ХСН.

Исходные эхокардиографические параметры и значения NT-proBNP в исследуемых группах не различались. Однако в первой группе сывороточные уровни ММП-2 и ММП-9 были выше, чем во второй группе, на 8% (p = 0,017) и 18,4% (p < 0,001) соответственно (табл. 2).

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов в зависимости от течения ХСН, индуцированной антрациклинами
Table 2. Initial characteristics of patients depending on the course of anthracycline-induced CHF

Параметр / Parameter	Группа 1, неблагоприятное течение ХСН / Group 1, unfavorable course of CHF, n = 54	Группа 2, благоприятное течение ХСН / Group 2, favorable course of CHF, n = 60	P
Возраст, лет / Age, years	48 [46; 50]	50 [46; 53]	0,067
Кумулятивная доза доxorубина, мг/м ² / Cumulative dose of doxorubicin, mg/m ²	360 [300; 360]	360 [300; 360]	0,645
Режим химиотерапии / Chemotherapy regimen, n (%): doxorubicin + cyclophosphamide / doxorubicin + cyclophosphamide	25 (46,3)	36 (60,0)	0,324
doxorubicin + cyclophosphamide + docetaxel / doxorubicin + cyclophosphamide + docetaxel	29 (53,7)	24 (40,0)	0,754
ФК ХСН (NYHA) / FC CHF (NYHA), n (%): I	22 (40,7)	33 (55,0)	0,187
II	27 (50,0)	23 (38,3)	0,081
III	5 (9,3)	4 (6,7)	0,898
Стадия РМЖ 2А–2В / Stage of BC 2A–2B, n (%)	34 (63,0)	38 (63,3)	0,967
Стадия РМЖ 3А–3В / Stage of BC 3A–3B, n (%)	20 (37,0)	22 (36,7)	0,972
ФВ ЛЖ / LVEF, %	50,0 [48; 51]	50,0 [47; 53]	0,699
КДР, мм / EDD, mm	50 [48; 51,0]	48,0 [45,5; 50,5]	0,079
КСР, мм / ESD, mm	36 [34; 38]	36 [33; 38,5]	0,889
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	23,85 [21,7; 26,4]	23,5 [21,2; 25,5]	0,159
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic BP, mm Hg	115 [110; 120]	115 [110; 120]	0,645
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic BP, mm Hg	70 [70; 80]	70 [70; 80]	0,843
Курение / Smoking, n (%)	7 (13,0)	10 (16,7)	0,654
ХОБЛ / COPD, n (%)	6 (11,1)	7 (11,7)	0,937
Тест 6-минутной ходьбы, м / 6-minute walk test distance, m	412 [364; 466]	429 [356; 470]	0,617
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	4,9 [4,8; 5,4]	5,1 [4,3; 5,5]	0,412
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	107 [98; 113]	105,5 [99,5; 118]	0,568
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	316,6 [260,1; 377,7]	324,65 [263,1; 378,2]	0,832
ММП-2, нг/мл / MMP-2, ng/ml	376,8 [329,5; 426,7]	348,1 [295,3; 381,7]	0,017
ММП-9, нг/мл / MMP-9, ng/ml	23,6 [21,4; 24,6]	19,9 [19,4; 20,7]	<0,001

Примечание: АД – артериальное давление; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ММП – матриксная металлопротеиназа; РМЖ – рак молочной железы; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Опубликовано с разрешения Elsevier по лицензии CC BY 4.0. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? International Journal of Cardiology. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

Note: AC – chemotherapy regimen (doxorubicin + cyclophosphamide); BC – breast cancer; BP – blood pressure; CHF – chronic heart failure; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension; FC – functional class; LVEF – left ventricular ejection fraction; MMP – matrix metalloproteinase; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide; NYHA – New York Heart Association; TAC – chemotherapy regimen (doxorubicin + cyclophosphamide + docetaxel).

Published with the permission of Elsevier under the CC BY 4.0 license. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? International Journal of Cardiology. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

Во 2-й группе уровень ММП-2 снизился ($p < 0,001$) – с 348,1 [295,3; 381,1] до 278,5 [245,4; 349,0] пг/мл через 24 мес. наблюдения. В 1-й группе уровень ММП-2, напротив, увеличился ($p < 0,001$) – с 376,8 [329,5; 426,7] до 481,4 [389,8; 518,7] пг/мл к концу периода наблюдения (рис. 1).

Динамика уровня ММП-9 имела схожую тенденцию: в 1-й группе концентрация маркера существенно ($p < 0,001$) выросла, во 2-й группе – снизилась через 24 мес. наблюдения (рис. 2).

На основании ROC-анализа уровни ММП-2 $\geq 388,2$ пг/мл (чувствительность 46%, специфичность 80,0%, AUC = 0,64; $p = 0,013$) и ММП-9 $\geq 21,3$ пг/мл (чувствительность 86%, специфичность 84,4%, AUC = 0,9; $p < 0,001$) определены как предикторы неблагоприятного течения ХСН (рис. 3). Эхокардиографические параметры и уровни NT-proBNP не показали прогностической роли. Также не обнаружено разницы в исходных уровнях ММП-2 ($p = 0,553$) и ММП-9 ($p = 0,064$) в зависимости от ФК ХСН.

Обсуждение

В представленном исследовании впервые продемонстрировано, что повышенные уровни ММП-2 и ММП-9 ассоциированы с появлением и тяжестью ХСН, вызванной терапией рака молочной железы антрациклинами, а концентрации исследованных ММП предложены в качестве предикторов неблагоприятного течения ХСН.

Сердечная недостаточность является серьезным осложнением при лечении рака из-за кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов, особенно антрациклинов, таких как доксорубин [11]. Большинство пациентов не имеют симптомов ХСН во время или после инфузии препарата, однако дисфункция ЛЖ и СН могут возникать в течение десятилетий после окончания химиотерапии [1]. Кардиотоксичность, вызванная антрациклинами, проявляется в виде бессимптомной сердечной дисфункции у 57% пролеченных больных [12] и дилатационной кардиомиопатии, приводящей к застойной СН, у 16–20% пациентов [13]. Более того, СН,

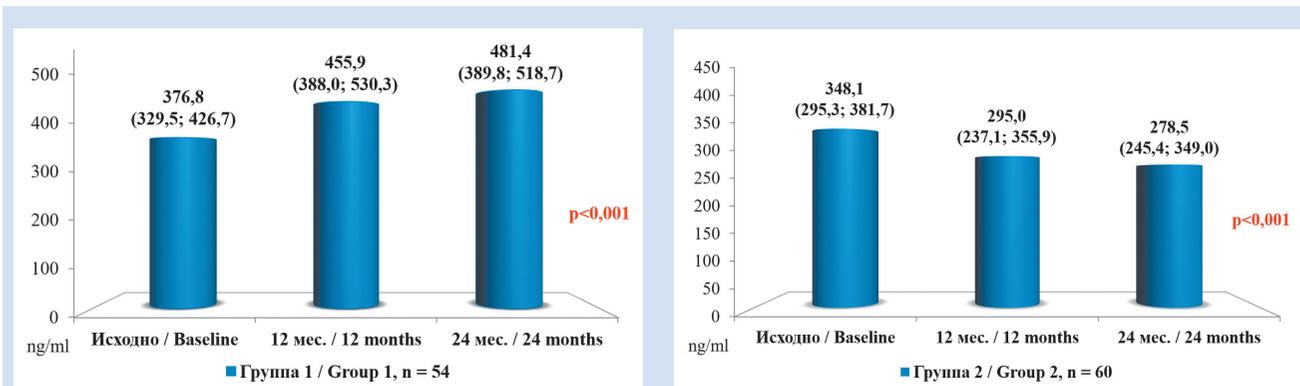


Рисунок 1. Динамика уровня матриксной металлопротеиназы 2 в течение периода наблюдения

Примечание. Опубликовано с разрешения Elsevier по лицензии CC BY 4.0. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *International Journal of Cardiology*. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

Figure 1. Dynamics of matrix metalloproteinase 2 level during follow-up period

Note. Published with the permission of Elsevier under the CC BY 4.0 license. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *International Journal of Cardiology*. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

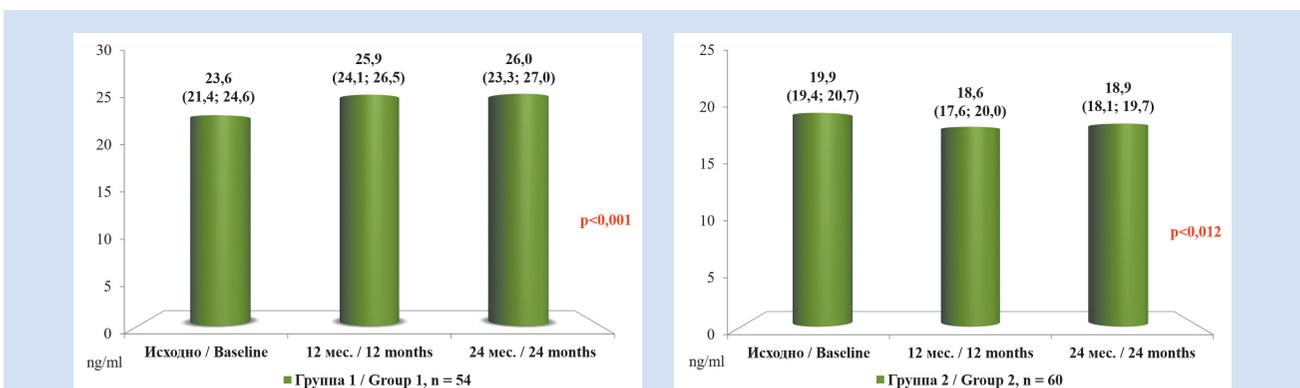


Рисунок 2. Динамика уровня матриксной металлопротеиназы 9 в течение периода наблюдения

Примечание. Опубликовано с разрешения Elsevier по лицензии CC BY 4.0. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *International Journal of Cardiology*. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

Figure 2. Dynamics of matrix metalloproteinase 9 levels during follow-up period

Note. Published with the permission of Elsevier under the CC BY 4.0 license. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *International Journal of Cardiology*. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

обусловленная антрациклинами, часто устойчива к терапии и приводит к почти 79%-ной смертности, что превышает смертность от онкологического заболевания [14]. По этой причине кардиологи, онкологи и представители фундаментальных наук объединяют усилия, чтобы лучше понять механизмы развития и прогрессирования ХСН, развившейся после терапии опухолевых заболеваний.

Несмотря на постоянно растущее понимание молекулярных основ кардиотоксичности, инициированной антрациклинами, точные механизмы действия остаются неизвестными. На протяжении многих лет предложено несколько теорий, и, в соответствии с текущими знаниями, антрациклины пагубно влияют на кардиомиоциты на различных уровнях [15].

Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство цинкзависимых эндопептидаз, ответственных как за физиологическое, так и патофизиологическое ремоделирование тканей. ММП расщепляют все структурные элементы внеклеточного матрикса (ВКМ), а также влияют на различные субстраты. В норме миокард содержит ряд белков ВКМ, включая коллагены, ламинины, фибронектин, которые играют важную роль в физиологической работе сердца. Коллаген, наиболее распространенный белок ВКМ, образует сложную сеть, обеспечивающую трехмерную структуру и прочность на растяжение волокон сердечной мышцы [16]. При сердечно-сосудистых заболеваниях сердечная мыш-

ца подвергается ремоделированию для сохранения сердечной функции и целостности, что способствует разрушению коллагеновой сети. ММП, которые могут расщеплять коллаген, включают ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9 и ММП-14. Серия исследований показала, что деградация ВКМ этими ММП имеет важное значение в патогенезе различных нарушений сердечно-сосудистой системы, в том числе атеросклероза, ишемической болезни сердца, кардиомиопатий и ХСН [17]. ММП, присутствующие в сердце, способны деградировать все компоненты ВКМ миокарда и являются значимым компонентом ремоделирования сердца.

Матриксные металлопротеиназы присутствуют в здоровом сердце в неактивной форме. Активация ММП, особенно желатиназ ММП-2 и ММП-9, связана с неблагоприятным ремоделированием и дилатацией камер сердца у пациентов с СН [18]. ММП-2 и ММП-9 секретируются сердечными фибробластами, кардиомиоцитами, эндотелиальными и иммунокомпетентными клетками [19], и их экспрессия может быть активирована окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и воспалением [11, 20]. Доксорубин вызывает значительное увеличение образования активных форм кислорода и быстрое увеличение экспрессии и активации ММП, что может объяснять высокую активность ММП-2 и ММП-9 при кардиомиопатии, развившейся после терапии антрациклинами [21]. ММП-2 и, вероятно, также ММП-9 стимулируются окислительным стрессом как на транскрипционном, так и посттрансляционном уровнях. Во-первых, окислительный стресс усиливает транскрипцию ММП-2, включая экспрессию *de novo* внутриклеточной ММП-2 с N-концевым укорочением через альтернативный промотор в первом интроне [22]. Во-вторых, внутриклеточные ММП-2 непосредственно активируются пероксинитритом посредством S-глутатиолирования [23]. ММП-2 наиболее известны тем, что протеолизуют ВКМ, но также активны внутри кардиомиоцитов, где расщепляют саркомерные белки [11].

Изменения сердечного матрикса, вызванные антрациклинами, и значительная активация экспрессии для нескольких матриксных металлопротеиназ при ремоделировании сердца, инициируемого антрациклинами, продемонстрированы на нескольких моделях животных [21]. У крыс увеличение активных форм кислорода ассоциировано со стимуляцией активности ММП-2 и ММП-9 в плазме и экспрессией ММП-2 в тканях, что связано со стимуляцией активации Akt-киназы, ингибированием супероксиддисмутазы, увеличением уровней супероксида, индукцией экспрессии индуцибельной NO-синтазы и активацией каспазы-3 [24]. В модели неишемической хронической кардиомиопатии, индуцированной антрациклинами, у кроликов по результатам иммуногистохимического анализа выявлена повышенная

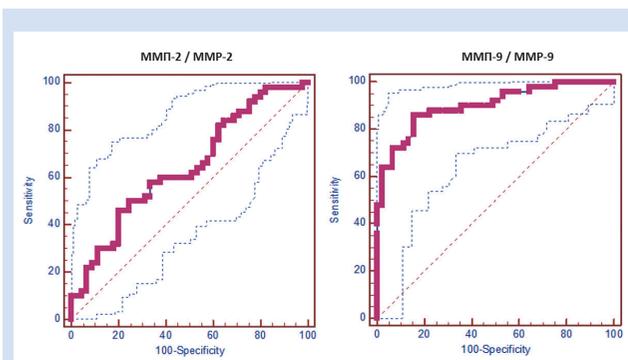


Рисунок 3. ROC-анализ чувствительности и специфичности уровней ММП-2 и ММП-9 в прогнозе неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности, развившейся после полихимиотерапии рака молочной железы антрациклинами

Примечание: ММП – матриксная металлопротеиназа. Опубликовано с разрешения Elsevier по лицензии CC BY 4.0. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *International Journal of Cardiology*. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

Figure 3. ROC-analysis of sensitivity and specificity of MMP-2 and MMP-9 levels in the prognosis of an unfavorable course of chronic heart failure developed after polychemotherapy of breast cancer with anthracyclines

Note: MMP – matrix metalloproteinase. Published with the permission of Elsevier under the CC BY 4.0 license. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, E.T. Ratushnyak, A.T. Teplyakov. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *International Journal of Cardiology*. 2022;350: 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013>

экспрессия ММП-2 как в кардиомиоцитах, так и фибробластах [24]. Увеличение ММП2-, ММП-7 и ММП-9 отмечено в группе детей, получавших высокие дозы антрациклинов при лечении опухолевых заболеваний [25].

Мы продемонстрировали, что у пациентов с антрациклининдуцированной ХСН были более высокие значения ММП-2 и ММП-9, чем у женщин, которые получали доксорубин во время химиотерапии рака молочной железы, но у них не выявлены признаки дисфункции миокарда через год после окончания лечения. Эти данные доказывают, что матриксные металлопротеиназы, несомненно, участвуют в патогенезе антрациклининдуцированной ХСН. Однако маловероятно, что активация матриксных металлопротеиназ является начальным механизмом развития повреждения миокарда. Скорее всего, это следствие метаболического континуума, который начинается с окислительного стресса, развития эндотелиальной дисфункции, инициации апоптоза и в конечном счете приводит к активации синтеза ВКМ, ремоделированию ЛЖ и, как следствие, прогрессированию СН.

Значительное повышение концентраций ММП-2 и ММП-9 у больных антрациклининдуцированной ХСН указывает на возможную деструкцию компонентов ВКМ за счет разрушения коллагенов данными ферментами, что может способствовать дилатации камер сердца и дальнейшему прогрессированию систолической дисфункции. Учитывая, что ММП-2 и ММП-9 не только разрушают белки ВКМ, но и вызывают деградацию тяжелых цепей миозина, можно предположить, что у пациентов с ХСН, развившейся после терапии антрациклинами, заболевание приобретает прогрессирующий характер.

Прогрессирующий кардиофиброз становится своеобразным порочным кругом, влияющим на взаимоотношения кардиомиоцитов и ВКМ. Так, повышение содержания коллагена в ВКМ может инициировать гибель кардиомиоцитов посредством апоптоза, что приводит к стимуляции экспрессии белка фибробластами и увеличению коллагена. Таким образом, ММП играют важную роль в прогрессировании антрациклининдуцированной ХСН, влияя на скорость ремоделирования миокарда посредством активации апоптоза кардиомиоцитов и следующего за ним диффузного кардиофиброза, что приводит к нарушению сократительной функции сердца.

По данным литературы, не все больные положительно реагируют на рекомендованную терапию ХСН, вызванной лечением опухолевых заболеваний. У одних респондентов может наблюдаться увеличение ФВ ЛЖ в динамике лечения ХСН, у других, не отвечающих на терапию, напротив, может быть снижение ФВ ЛЖ и дальнейшее неблагоприятное ремоделирование сердца [26].

В нашем исследовании через 12 мес. после завер-

шения химиотерапии женщинам, у которых диагностирована ХСН, было назначено оптимальное медикаментозное лечение с максимально переносимыми дозами β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. При этом важным результатом работы явились данные, согласно которым у 47,4% женщин отмечено дальнейшее прогрессирование ХСН, несмотря на продолжающееся лечение. Это может зависеть от необратимости повреждения и тяжести ремоделирования ЛЖ [27]. Действительно, у пациентов с неблагоприятным течением ХСН сывороточные уровни ММП-2 и ММП-9 были выше, чем у лиц со стабильным течением заболевания, при этом эхокардиографические параметры и уровни NT-proBNP не различались в исследованных группах. Уровни ММП в сыворотке крови были установлены в качестве предикторов неблагоприятного течения ХСН, тогда как у эхокардиографических параметров и концентрации NT-proBNP отсутствовала корреляция с особенностью течения ХСН в течение 24 мес. наблюдения.

Проведенное исследование имеет объективные ограничения, связанные с объемом выборки и продолжительностью наблюдения, что требует подтверждения полученных результатов в более крупных работах. Вместе с тем полученные результаты указывают на потенциальную возможность использования в качестве терапевтической стратегии лечения антрациклининдуцированной ХСН ингибиторов ММП-2 и ММП-9. Однако на сегодняшний день не существует доступной для клинического применения при хронических заболеваниях терапии, основанной на ингибировании ММП [28]. Снижение секреции и/или функции ММП при ХСН, развившейся после химиотерапии опухолевых заболеваний, с целью обеспечения лучшего прогноза может иметь преимущества по сравнению с уже рекомендованными подходами к лечению данной патологии.

Заключение

Ремоделирование ВКМ может играть важную роль в патогенезе ХСН, инициируемой препаратами класса антрациклинов. Повышенные уровни ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови ассоциированы с неблагоприятным течением антрациклининдуцированной ХСН и могут быть рекомендованы при оценке риска неблагоприятного прогноза.

Конфликт интересов

А.Т. Тепляков входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». С.Н. Шилов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Гракова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Копьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Т. Ратушняк заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Н. Березикова заявляет об отсутствии

конфликта интересов. А.А. Попова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Н. Самсонова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Тепляков Александр Трофимович, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0721-0038

Шилов Сергей Николаевич, доктор медицинских наук профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7777-6419

Гракова Елена Викторовна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4019-3735

Копьева Кристина Васильевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2285-6438

Бобылева Елена Таировна, ассистент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4223-3457

Березикова Екатерина Николаевна, доктор медицинских наук доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9630-0213

Попова Анна Александровна, доктор медицинских наук заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2645-162X

Самсонова Елена Николаевна, доктор медицинских наук профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6986-7305

Author Information Form

Teplakov Alexander T., PhD, Professor, Chief Researcher of the Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Tomsk NRMС), Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0721-0038

Shilov Sergey N., PhD, Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7777-6419

Grakova Elena V., PhD, leading researcher at the Department of Myocardial Pathology, the Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Tomsk NRMС), Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4019-3735

Kopeva Kristina V., PhD, Researcher at the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Tomsk NRMС), Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2285-6438

Bobyleva Elena T., a lecturer assistant at the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4223-3457

Beresikova Ekaterina N., PhD, Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9630-0213

Popova Anna A., PhD, Head of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2645-162X

Samsonova Elena N., PhD, Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6986-7305

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

РЕТ – сбор, анализ и интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

KKV – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saleh Y., Abdelkarim O., Herzallah K., Abela G.S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev.* 2021;26(5):1159-1173. doi: 10.1007/s10741-020-09968-2
2. Mahmood S.S., Fradley M.G., Cohen J.V., Nohria A., Reynolds K.L., Heinzerling L.M., Sullivan R.J., Damrongwatanasuk R., Chen C.L., Gupta D., Kirchberger M.C., Awadalla M., Hassan M.Z.O., Moslehi J.J., Shah S.P., Ganatra S., Thavendiranathan P., Lawrence D.P., Groarke J.D., Neilan T.G. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755–1764. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037
3. Meijers W.C., de Boer R.A. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):844–853. doi: 10.1093/cvr/cvz035
4. Biasillo G., Cipolla C.M., Cardinale D. Cardio-oncology: gaps in knowledge, goals, advances, and educational efforts. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(8):55. doi: 10.1007/s11912-017-0610-9
5. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., Civelli M., Lamantia G., Colombo N., Curigliano G., Fiorentini C., Cipolla C.M. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981–1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
6. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G., de Azambuja E., Sandri M.T., Criscitiello C., Goldhirsch A., Cipolla C., Roila F. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(7):i155–66. doi: 10.1093/annonc/mds293
7. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-93. doi: 10.1093/ehjci/jeu192
8. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А., Муркамилова Ж.А. Сердечно-сосудистые осложнения у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе — антрациклиновая кардиотоксичность. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2583. doi:10.15829/1728-8800-2021-2583
9. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Барина И.В., Вицень М.В., Давыдкин И.Л., Дундуа Д.П., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А., Золотовская И.А., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Моисеева О.М., Недогода С.В., Недошивин А.О., Никитин И.Г., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Репин А.Н., Сумин А.Н., Зотова Г.А., Тумян Г.С., Шляхто Е.В., Хатьков И.Е., Якушин С.С., Беленков Ю.Н. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703
10. Bhakta N., Liu Q., Ness K.K., Baassiri M., Eissa H., Yeo F., Chemaitilly W., Ehrhardt M.J., Bass J., Bishop M.W., Shelton K., Lu L., Huang S., Li Z., Caron E., Lanctot J., Howell C., Folse T., Joshi V., Green D.M., Mulrooney D.A., Armstrong G.T., Krull K.R., Brinkman T.M., Khan R.B., Srivastava D.K., Hudson M.M., Yasui Y., Robison L.L. The cumulative burden of surviving childhood cancer: An initial report from the St Jude lifetime cohort study (SJLIFE). *Lancet.* 2017;390(10112):2569–2582. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31610-0
11. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Cho W.J., Poirier M., Sergi C., Keschrums V., Churko J.M., Granzier H., Schulz R. MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodelling. *Cardiovasc Res.* 2021;117(1):188-200. doi: 10.1093/cvr/cvaa017
12. van der Pal H.J., van Dalen E.C., Hauptmann M., Kok W.E., Caron H.N., van den Bos C., Oldenburger F., Koning C.C., van Leeuwen F.E., Kremer L.C. Cardiac function in 5-year

survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med.* 2010;170(14):1247-55. doi: 10.1001/archinternmed.2010.233

13. Aminkeng F., Ross C.J., Rassekh S.R., Hwang S., Rieder M.J., Bhavsar A.P., Smith A., Sanatani S., Gelmon K.A., Bernstein D., Hayden M.R., Amstutz U., Carleton B.C. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):683–695. doi: 10.1111/bcp.13008

14. Lipshultz S.E., Alvarez J.A., Scully R.E. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart.* 2008;94(4):525–533. doi: 10.1136/hrt.2007.136093

15. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, Elena T. Ratushnyak, Alexander T. Teplyakov. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role of Endothelial Dysfunction. *Cardiology (S. Karger AG).* 2021;146:315–323. doi: 10.1159/000512771

16. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739

17. Wang X., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol.* 2018;81:241-330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002

18. Octavia Y., Tocchetti C.G., Gabrielson K.L., Janssens S., Crijns H.J., Moens A.L. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(6):1213-1225. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.006

19. Bassiouni W., Ali M., Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J.* 2021;288(24):7162-7182. doi: 10.1111/febs.15701

20. Chen L.C., Shibu M.A., Liu C.J., Han C.K., Ju D.T., Chen P.Y., Viswanadha V.P., Lai C.H., Kuo W.W., Huang C.Y. ERK1/2 mediates the lipopolysaccharide-induced upregulation of FGF-2, uPA, MMP-2, MMP-9 and cellular migration in cardiac fibroblasts. *Chem Biol Interact.* 2019;306:62-69. doi: 10.1016/j.cbi.2019.04.010

21. Spallarossa P., Altieri P., Garibaldi S., Ghigliotti G., Barisione C., Manca V., Fabbì P., Ballestrero A., Brunelli C.,

Barsotti A. Matrix metalloproteinase-2 and -9 are induced differently by doxorubicin in H9c2 cells: The role of MAP kinases and NAD(P)H oxidase. *Cardiovascular Research.* 2006;69(3):736–745. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.08.009

22. Alfonso-Jaume M.A., Bergman M.R., Mahimkar R., Cheng S., Jin Z.Q., Karliner J.S., Lovett D.H. Cardiac ischemia-reperfusion injury induces matrix metalloproteinase-2 expression through the AP-1 components FosB and JunB. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(4):H1838-46. doi: 10.1152/ajpheart.00026.2006

23. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Moser N., Poirier M., Hughes B.G., Ilarraza R., Schulz R. Doxorubicin induces de novo expression of N-terminal-truncated matrix metalloproteinase-2 in cardiac myocytes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018;96(12):1238-1245. doi: 10.1139/cjpp-2018-0275

24. Adamcová M., Potáčová A., Popelová O., Štěrba M., Mazurová Y., Aupperle H., Geršl V. Cardiac remodeling and MMPs on the model of chronic daunorubicin-induced cardiomyopathy in rabbits. *Physiol Res.* 2010;59(5):831-836. doi: 10.33549/physiolres.931797

25. Toro-Salazar O.H., Lee J.H., Zellars K.N., Perreault P.E., Mason K.C., Wang Z., Hor K.N., Gillan E., Zeiss C.J., Gatti D.M., Davey B.T., Kutty S., Liang B.T., Spinale F.G. Use of integrated imaging and serum biomarker profiles to identify subclinical dysfunction in pediatric cancer patients treated with anthracyclines. *Cardiooncology.* 2018;4:4. doi: 10.1186/s40959-018-0030-5

26. Vuong J.T., Stein-Merlob A.F., Cheng R.K., Yang E.H. Novel Therapeutics for Anthracycline Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:863314. doi: 10.3389/fcvm.2022.863314

27. Ayuna A., Abidin N. The role of neurohormonal blockers in the primary prevention of acute, early-, and late-onset anthracycline-induced cardiotoxicity. *Egypt Heart J.* 2020;72(1):59. doi: 10.1186/s43044-020-00090-0

28. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739

REFERENCES

1. Saleh Y., Abdelkarim O., Herzallah K., Abela G.S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev.* 2021;26(5):1159-1173. doi: 10.1007/s10741-020-09968-2

2. Mahmood S.S., Fradley M.G., Cohen J.V., Nohria A., Reynolds K.L., Heinzerling L.M., Sullivan R.J., Damrongwatanasuk R., Chen C.L., Gupta D., Kirchberger M.C., Awadalla M., Hassan M.Z.O., Moslehi J.J., Shah S.P., Ganatra S., Thavendiranathan P., Lawrence D.P., Groarke J.D., Neilan T.G. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755–1764. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037

3. Meijers W.C., de Boer R.A. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):844–853. doi: 10.1093/cvr/cvz035

4. Biasillo G., Cipolla C.M., Cardinale D. Cardio-oncology: gaps in knowledge, goals, advances, and educational efforts. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(8):55. doi: 10.1007/s11912-017-0610-9

5. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., Civelli M., Lamantia G., Colombo N., Curigliano G., Fiorentini C., Cipolla C.M. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981–1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777

6. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G.,

de Azambuja E., Sandri M.T., Criscitiello C., Goldhirsch A., Cipolla C., Roila F. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(7):i155–66. doi: 10.1093/annonc/mds293

7. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-93. doi: 10.1093/ehjci/jeu192

8. Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A., Murkamilova Z.A. Cardiovascular complications in patients with cancer: focus on anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2583. (In Russian). doi:10.15829/1728-8800-2021-2583

9. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V., Vitsenya M.V., Davydkin I.L., Dundua D.P., Duplyakov D.V., Zateishchikov D.A.,

- Zolotovskaya I.A., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Moiseeva O.M., Nedogoda S.V., Nedoshivin A.O., Nikitin I.G., Poltavskaya M.G., Potievskaya V.I., Repin A.N., Sumin A.N., Zotova L.A., Tumyan G.S., Shlyakhto E.V., Khatkov I.E., Yakushin S.S., Belenkov Yu.N. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russian). doi:10.15829/1560-4071-2021-4703
10. Bhakta N., Liu Q., Ness K.K., Baassiri M., Eissa H., Yeo F., Chemahtilly W., Ehrhardt M.J., Bass J., Bishop M.W., Shelton K., Lu L., Huang S., Li Z., Caron E., Lanctot J., Howell C., Folse T., Joshi V., Green D.M., Mulrooney D.A., Armstrong G.T., Krull K.R., Brinkman T.M., Khan R.B., Srivastava D.K., Hudson M.M., Yasui Y., Robison L.L. The cumulative burden of surviving childhood cancer: An initial report from the St Jude lifetime cohort study (SJLIFE). *Lancet*. 2017;390(10112):2569–2582. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31610-0
11. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Cho W.J., Poirier M., Sergi C., Keschrums V., Churko J.M., Granzier H., Schulz R. MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodelling. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):188-200. doi: 10.1093/cvr/cvaa017
12. van der Pal H.J., van Dalen E.C., Hauptmann M., Kok W.E., Caron H.N., van den Bos C., Oldenburger F., Koning C.C., van Leeuwen F.E., Kremer L.C. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1247-55. doi: 10.1001/archinternmed.2010.233
13. Aminkeng F., Ross C.J., Rassekh S.R., Hwang S., Rieder M.J., Bhavsar A.P., Smith A., Sanatani S., Gelmon K.A., Bernstein D., Hayden M.R., Amstutz U., Carleton B.C. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):683–695. doi: 10.1111/bcp.13008
14. Lipshultz S.E., Alvarez J.A., Scully R.E. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart*. 2008;94(4):525–533. doi: 10.1136/hrt.2007.136093
15. E.V. Grakova, S.N. Shilov, K.V. Kopeva, E.N. Berezikova, A.A. Popova, M.N. Neupokoeva, Elena T. Ratushnyak, Alexander T. Teplyakov. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role of Endothelial Dysfunction. *Cardiology (S. Karger AG)*. 2021;146:315–323. doi: 10.1159/000512771
16. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739
17. Wang X., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241-330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002
18. Octavia Y., Tocchetti C.G., Gabrielson K.L., Janssens S., Crijns H.J., Moens A.L. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(6):1213-1225. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.006
19. Bassiouni W., Ali M., Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J*. 2021;288(24):7162-7182. doi: 10.1111/febs.15701
20. Chen L.C., Shibu M.A., Liu C.J., Han C.K., Ju D.T., Chen P.Y., Viswanadha V.P., Lai C.H., Kuo W.W., Huang C.Y. ERK1/2 mediates the lipopolysaccharide-induced upregulation of FGF-2, uPA, MMP-2, MMP-9 and cellular migration in cardiac fibroblasts. *Chem Biol Interact*. 2019;306:62-69. doi: 10.1016/j.cbi.2019.04.010
21. Spallarossa P., Altieri P., Garibaldi S., Ghigliotti G., Barisione C., Manca V., Fabbi P., Ballestrero A., Brunelli C., Barsotti A. Matrix metalloproteinase-2 and -9 are induced differently by doxorubicin in H9c2 cells: The role of MAP kinases and NAD(P)H oxidase. *Cardiovascular Research*. 2006;69(3):736–745. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.08.009
22. Alfonso-Jaume M.A., Bergman M.R., Mahimkar R., Cheng S., Jin Z.Q., Karliner J.S., Lovett D.H. Cardiac ischemia-reperfusion injury induces matrix metalloproteinase-2 expression through the AP-1 components FosB and JunB. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(4):H1838-46. doi: 10.1152/ajpheart.00026.2006
23. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Moser N., Poirier M., Hughes B.G., Ilaraza R., Schulz R. Doxorubicin induces de novo expression of N-terminal-truncated matrix metalloproteinase-2 in cardiac myocytes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018;96(12):1238-1245. doi: 10.1139/cjpp-2018-0275
24. Adamcová M., Potáčová A., Popelová O., Štěrba M., Mazurová Y., Aupperle H., Geršl V. Cardiac remodeling and MMPs on the model of chronic daunorubicin-induced cardiomyopathy in rabbits. *Physiol Res*. 2010;59(5):831-836. doi: 10.33549/physiolres.931797
25. Toro-Salazar O.H., Lee J.H., Zellars K.N., Perreault P.E., Mason K.C., Wang Z., Hor K.N., Gillan E., Zeiss C.J., Gatti D.M., Davey B.T., Kutty S., Liang B.T., Spinale F.G. Use of integrated imaging and serum biomarker profiles to identify subclinical dysfunction in pediatric cancer patients treated with anthracyclines. *Cardiooncology*. 2018;4:4. doi: 10.1186/s40959-018-0030-5
26. Vuong J.T., Stein-Merlob A.F., Cheng R.K., Yang E.H. Novel Therapeutics for Anthracycline Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:863314. doi: 10.3389/fcvm.2022.863314
27. Ayuna A., Abidin N. The role of neurohormonal blockers in the primary prevention of acute, early-, and late-onset anthracycline-induced cardiotoxicity. *Egypt Heart J*. 2020;72(1):59. doi: 10.1186/s43044-020-00090-0
28. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739

Для цитирования: *Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., Бобылева Е.Т., Бerezikova Е.Н., Попова А.А., Самсонова Е.Н. Прогностическое значение матриксных металлопротеиназ у пациентов с антрациклининдуцированной сердечной недостаточностью. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3): 72-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-72-83*

To cite: *Teplyakov A.T., Shilov S.N., Grakova E.V., Kopeva K.V., Bobyleva E.T., Berezikova E.N., Popova A.A., Samsonova E.N. Prognostic value of matrix metalloproteinases in patients with anthracycline-induced heart failure. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(3): 72-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-72-83*



УДК 616-092

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-84-96

МОНОЦИТЫ КРОВИ В ПОДДЕРЖАНИИ БАЛАНСА ДЕСТРУКТИВНЫХ И РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В СОСУДИСТОМ ЭНДОТЕЛИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

С.П. Чумакова¹, О.И. Уразова^{1,2}, О.А. Денисенко³, Д.А. Погонченкова¹, В.М. Шипулин^{1,4}, А.С. Пряхин⁴, К.В. Невская¹, М.В. Гладковская¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Московский тракт 2, Томск, Российская Федерация, 634050; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», пр. Ленина 40, Томск, Российская Федерация, 634050; ³ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Томский региональный центр крови», ул. Вершинина, 45, Томск, Российская Федерация, 634045; ⁴ Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), ул. Киевская, 11а, Томск, Российская Федерация, 634012

Основные положения

• Изучены особенности субпопуляционного состава моноцитов крови в комплексе с содержанием десквамированных эндотелиоцитов, медиаторов деструкции эндотелия и факторов миграции его клеток-предшественниц в крови при ишемической болезни сердца, осложненной и не осложненной ишемической кардиомиопатией. Впервые показано, что при ишемической кардиомиопатии, в отличие от ишемической болезни сердца без кардиомиопатии, высокая десквамация эндотелия ассоциирована с дефицитом неклассических моноцитов и пониженной миграцией из костного мозга прогениторных эндотелиальных клеток (VEGFR2⁺-моноцитов) с репаративным потенциалом ввиду дефицита медиатора HIF-1 α в крови.

Актуальность	Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) развивается по малоизученным закономерностям, в числе которых может быть недостаточная репарация сосудов вследствие дисбаланса субпопуляций моноцитов в крови.
Цель	Определить численность субпопуляций моноцитов и десквамированных эндотелиальных клеток в комплексе с медиаторами деструкции и репарации эндотелия в крови пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих и не страдающих ИКМП.
Материалы и методы	В исследование вошли 30 больных ИКМП и 22 пациента с ИБС без кардиомиопатии в возрасте 55–69 лет, а также 18 здоровых доноров. В цельной крови определяли содержание CD45 ⁺ CD146 ⁺ десквамированных эндотелиальных клеток и прогениторных эндотелиальных клеток, относящихся к CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ -моноцитам, промежуточных CD14 ⁺ CD16 ⁺ и неклассических моноцитов CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ методом проточной цитофлуориметрии с использованием соответствующих моноклональных антител (BD Biosciences, США). В плазме крови оценивали концентрацию индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α , моноцитарного хемотаксического белка MCP-1 и матриксной металлопротеиназы MMP-9 методом иммуноферментного анализа. Результаты анализа считали достоверными при $p < 0,05$.
Результаты	У больных ИБС обеих групп выявлено повышенное содержание десквамированных и прогениторных эндотелиальных клеток в крови. При этом количество прогениторных эндотелиальных клеток у пациентов с ИКМП не достигало уровня у больных ИБС без кардиомиопатии, а число десквамированных эндотелиоцитов соответствовало таковому. В крови при ИКМП обнаружен дефицит неклассических моноцитов и HIF-1 α , при ИБС без кардиомиопатии – избыток промежуточных моноцитов и MCP-1. Концентрация MMP-9 в крови пациентов с ИБС соответствовала норме вне зависимости от наличия ИКМП.

Для корреспонденции: Светлана Петровна Чумакова, Chumakova_S@mail.ru; адрес: ул. Московский тракт 2, Томск, Россия, 634050

Corresponding author: Svetlana P. Chumakova, Chumakova_S@mail.ru; address: 2, Moscow tract St., Tomsk, Russia, 634050

Заключение

При ИКМП, в отличие от ИБС без кардиомиопатии, повреждение сосудов ассоциировано с дефицитом неклассических моноцитов и пониженной репарацией эндотелия, обусловленной недостаточной миграцией прогениторных эндотелиальных клеток из костного мозга ввиду дефицита HIF-1 α в крови.

Ключевые слова

Ишемическая болезнь сердца • Ишемическая кардиомиопатия • Десквамация эндотелия • Прогениторные эндотелиальные клетки • Индуцируемый гипоксией фактор • Моноциты

Поступила в редакцию: 02.04.2022; поступила после доработки: 20.06.2022; принята к печати: 05.07.2022

BLOOD MONOCYTES IN MAINTAINING THE BALANCE OF VASCULAR ENDOTHELIAL INJURY AND REPAIR PROCESS IN ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

S.P. Chumakova¹, O.I. Urazova^{1,2}, O.A. Denisenko³, D.A. Pogonchenkova¹, V.M. Shipulin^{1,4}, A.S. Pryakhin⁴, K.V. Nevskaya¹, M.V. Gladkovskaya¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Moscow tract St., Tomsk, Russian Federation, 634050; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics", 40, Lenina Ave., Tomsk, Russian Federation, 634050; ³ Regional State Budgetary Healthcare Institution "Tomsk Regional Blood Center", 45, Vershinin St., Tomsk, Russian Federation, 634045; ⁴ 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

Highlights

• The features of subsets of monocytes in combination with the levels of desquamated endotheliocytes, endothelial damage and regeneration mediators and progenitor cell migration-enhancing factors in patients with coronary heart disease and with/without ischemic cardiomyopathy were analyzed. For the first time it was shown that in patients with ischemic cardiomyopathy, compared with CHD patients without cardiomyopathy, higher desquamation of the endothelium is associated with a deficiency of non-classical monocytes and reduced migration of progenitor endothelial cells (VEGFR2⁺-monocytes) with regenerative potential across the bone marrow due to a deficiency of the HIF-1 α mediator in the blood.

Background

The development of ischemic cardiomyopathy (ICM) is an understudied process, and one of its elements may be insufficient regeneration of blood vessels due to an imbalance of subsets of monocytes in the blood.

Aim

To assess subsets of monocytes and desquamated endothelial cells in combination with endothelial damage and regeneration mediators in the blood of patients with coronary heart disease (CHD) and with/without ICM.

Methods

The study included 30 patients with ICM, 22 patients with coronary heart disease without cardiomyopathy aged 55–69 years, and 18 healthy donors. In whole blood, the populations of CD45-CD146⁺ desquamated endothelial cells and progenitor endothelial cells related to CD14⁺VEGFR2⁺ monocytes, intermediate CD14⁺⁺CD16⁺ and non-classical CD14⁺CD16⁺⁺ monocytes were assessed by flow cytometry using the appropriate monoclonal antibodies (BD Biosciens, USA). In blood plasma, the levels of hypoxia-inducible factor HIF-1 α , monocyte chemoattractant protein MCP-1 and matrix metalloproteinase MMP-9 were assessed by enzyme immunoassay. The results of the analysis were considered significant at p<0.05.

Results

The number of progenitor and desquamated endothelial cells was increased in both groups of patients with coronary artery disease. At the same time, in patients with ICM, the number of progenitor endothelial cells did not reach the number noted in patients with CHD without cardiomyopathy, while the number of desquamated endothelial cells reached the number noted in CHD patients without cardiomyopathy.

There was a deficiency of non-classical monocytes and HIF-1 α in the blood of patients with ICM, and an excess of intermediate monocytes and MCP-1 was observed in CHD patients without cardiomyopathy. The concentration of MMP-9 in patients with CHD corresponded to the norm, regardless of the presence of ICM.

Conclusion

In ICM, in contrast to CHD without cardiomyopathy, vascular damage is associated with a deficiency of nonclassical monocytes and reduced endothelial repair due to insufficient migration of progenitor endothelial cells across the bone marrow due to HIF-1 α deficiency in the blood.

Keywords

Coronary heart disease • Ischemic cardiomyopathy • Endothelial desquamation • Progenitor endothelial cells • Hypoxia-inducible factor • Monocytes

Received: 02.04.2022; received in revised form: 20.06.2022; accepted: 05.07.2022

Список сокращений

ДЭК	– десквамированные эндотелиальные клетки	HIF	– индуцируемый гипоксией фактор
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	MCP	– моноцитарный хемотаксический белок
ИКМП	– ишемическая кардиомиопатия	MMP	– матриксные металлопротеиназы
ПЭК	– прогениторные эндотелиальные клетки		

Введение

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) – тяжелое заболевание, не имеющее специфической фармакотерапии и характеризующееся прогрессированием у части пациентов даже после хирургической коррекции коронарного русла и полости левого желудочка [1, 2]. Это демонстрирует недостаточную изученность патогенеза ИКМП, в рамках которого на сегодняшний день активно обсуждают роль хронического воспаления, индукции апоптоза кардиомиоцитов, нарушения гомеостаза Ca²⁺ и сократительной функции миокарда, синтеза различных типов коллагенов и дисфункции микрососудов [2–4]. При этом интерес ученых сосредоточен на вазомоторной форме эндотелиальной дисфункции [5, 6], а ее ангиогенная форма при ИКМП, включающая нарушение ангиогенеза, баланса репаративных и деструктивных процессов в сосудах [7], остается без должного внимания.

Морфологическим субстратом ишемической болезни сердца (ИБС), осложненной и не осложненной ИКМП, служит атеросклероз венечных артерий, в механизмах которого моноциты и макрофаги играют главную роль. Известно, что макрофаги не только поддерживают хроническое воспаление, пролонгируют альтерацию сосудов и десквамацию эндотелия с помощью матриксных металлопротеиназ (ММР) [1, 8, 9], но и способствуют васкуляризации атеромы, что увеличивает риск кровоизлияний в бляшку с последующей ее дестабилизацией [6, 10]. Также проатерогенными свойствами обладают промежуточные CD14⁺⁺CD16⁺-моноциты, способные синтезировать провоспалительные цитокины и потенцировать рост бляшки, что подтверждается увеличением их численности при нестабильном течении стенокардии [9–11]. С другой стороны, неклассические CD14⁺CD16⁺⁺-моноциты имеют антиатерогенные свойства и названы

«патрулирующими клетками», поскольку элиминируют окисленные липиды, иммунные комплексы и погибшие клетки с поверхности сосудов [11–13]. Кроме того, моноциты с иммунофенотипом CD14⁺VEGFR2⁺ обладают репаративным потенциалом в отношении эндотелия. Хотя эти клетки и не трансформируются в эндотелиоциты, но стимулируют их выживаемость и неоангиогенез, поэтому относятся к прогениторным эндотелиальным клеткам (ПЭК) моноцитарного происхождения [14]. Последние активно поступают в кровотоки под действием индуцируемых гипоксией факторов (HIF) и моноцитарного хемотаксического белка (MCP) 1 [15, 16]. Ранние ПЭК (образуются *in vitro* через 4–7 дней культивирования) характеризуются иммунофенотипом CD14⁺, CD31⁺, CD45⁺, CD133⁺, экспрессируют фактор Виллебранда, рецептор к фактору роста эндотелия сосудов (VEGFR2), обладают низкой плотностью мембранных молекул CD34^{+/-} и описаны как моноцитарные проангиогенные гемопоэтические клетки, способные участвовать в репарации эндотелия с помощью паракринной стимуляции выживания зрелых эндотелиоцитов [17, 18]. Поздние ПЭК (образуются *in vitro* через 14–21 день культивирования) имеют фенотип CD14⁺, CD34⁺, CD133⁺, VEGFR2⁺, могут генерировать потомство зрелых эндотелиальных клеток и образовывать новые капилляры [17]. Таким образом, дисбаланс деструктивных (ММР, промежуточные моноциты), протективных (неклассические моноциты) факторов и репаративных процессов (с участием CD14⁺VEGFR2⁺-моноцитов, HIF и MCP-1) может лежать в основе развития более тяжелой, распространенной ишемии миокарда с формированием ИКМП.

Цель исследования: определить численность субпопуляций моноцитов и десквамированных эндотелиоцитов в комплексе с медиаторами деструкции

и репарации эндотелия в крови больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП.

Материалы и методы

В исследование вошли 52 пациента с ИБС и стенокардией напряжения II–IV функционального класса, недостаточностью кровообращения II–III класса по NYHA, страдающих ИКМП (22 человека) и без кардиомиопатии (30 человек), и 18 относительно здоровых доноров (14 мужчин и 4 женщины, возраст 54,5 [48,5; 69,0] года), сопоставимых по полу и возрасту с исследованными группами. Все лица имели инфаркт миокарда в анамнезе и были госпитализированы в отделение сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ для выполнения коронарного шунтирования в сочетании с реконструкцией полости левого желудочка в условиях искусственного кровообращения. Критериями диагностики ИКМП явились фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$, острый инфаркт миокарда или реваскуляризация в анамнезе, стеноз $\geq 75\%$ левой основной или проксимальной ча-

сти левой нисходящей артерии или $\geq 75\%$ стеноз двух или более эпикардиальных сосудов [19]. Все пациенты и здоровые доноры подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 8512/1 от 21.12.2020).

Больные ИБС, страдающие и не страдающие ИКМП, были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, доле курящих лиц, функциональному классу стенокардии и недостаточности кровообращения. Однако обследованные значительно различались по конечному диастолическому и конечному систолическому индексу, массе миокарда и фракции выброса левого желудочка, поскольку снижение последней до значения менее 40% и другие перечисленные параметры выступили критериями диагностики ИКМП и распределения больных на группы (табл. 1). Доля лиц с заболеваниями легких (пневмофиброз, хроническая обструктивная болезнь легких) была сопоставимой между группами,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Table 1. Clinical characteristics of patients with coronary heart disease, with and without ischemic cardiomyopathy

Показатель / Indicator		Больные ИБС без ИКМП / CHD patients without ICM	Больные ИБС с ИКМП / CHD patients with ICM	p
Количество больных / Number of patients, n (%)		22	30	–
мужчины / men		18 (81,81)	27 (90,00)	0,658
женщины / women		4 (18,18)	3 (10,00)	0,658
Возраст, лет / Age, years		64,0 [59,5; 68,0]	61,0 [56,0; 64,0]	0,110
Курение / Smoking n (%)		15 (68,18)	12 (40,0)	0,084
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²		29,65 [26,25; 32,75]	28,00 [26,75; 31,25]	0,530
Функциональный класс стенокардии / Angina pectoris, functional class, n (%)	II	4 (18,18)	7 (23,33)	0,916
	III	16 (72,73)	20 (66,67)	0,870
	IV	2 (9,09)	3 (10,00)	0,714
Функциональный класс недостаточности кровообращения (по NYHA) / Circulatory failure, NYHA functional class, n (%)	I	2 (9,09)	2 (6,67)	0,840
	II	9 (40,91)	19 (63,33)	0,187
	III	11 (50,00)	9 (30,00)	0,240
Фракция выброса ЛЖ / LV ejection fraction, %		59,50 [50,25; 67,00]	30,00 [22,00; 36,00]	<0,001
Конечный систолический индекс ЛЖ, мл/м ² / LV end systolic index, mL/m ²		30,47 [25,54; 34,33]	14,58 [13,00; 15,83]	<0,001
Конечный диастолический индекс ЛЖ, мл/м ² / LV end-diastolic index, mL/m ²		18,07 [14,60; 27,05]	80,93 [72,16; 101,2]	<0,001
Масса миокарда ЛЖ, г / LV mass, g		187,5 [142,8; 215,0]	233,5 [222,3; 265,3]	0,001
Гипертоническая болезнь / Hypertension, n (%)	I	0	1 (3,3)	0,875
	II	3 (13,6)	5 (16,7)	0,929
	III	18 (81,81)	21 (70,00)	0,517
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)		20 (90,9)	23 (76,7)	0,332
Концентрация холестерина в крови (достигнута медикаментозно), ммоль/л / The concentration of cholesterol in the blood (achieved with medication), mmol/L		3,29 [3,00; 3,70]	4,00 [3,60; 4,80]	0,140
ХНМК / CCCI, n (%)		13 (59,1)	27 (90,0)	0,023
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes, n (%)		7 (31,82)	2 (6,67)	0,046
Легочные заболевания / Pulmonary diseases, n (%)		3 (13,67)	5 (16,67)	0,929

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; ЛЖ – левый желудочек; ХНМК – хронические нарушения мозгового кровообращения; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Note: CCCI – chronic cerebral circulation insufficiency; CHD – coronary heart disease; ICM – ischemic cardiomyopathy; LV – left ventricle; NYHA – New-York Heart Association.

более частая встречаемость сахарного диабета 2-го типа отмечена у больных ИБС без кардиомиопатии, хронических нарушений мозгового кровообращения – у пациентов с ИКМП.

Больные ИБС, страдающие и не страдающие ИКМП, получали бета-адреноблокаторы (бисопролол, метопролол, небивалол), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, лерканидипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, квадроприл, периндоприл), нитраты (изосорбид-5мононитрат), петлевые и калийсберегающие диуретики (фуросемид, торасемид, спиронолактон), антикоагулянты (фраксипарин, ривароксабан, апиксабан), антиагреганты (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота), статины (аторвастатин, розувастатин); часть пациентов – антигипоксанты (триметазидин), сердечные гликозиды (дигоксин), противоритмические средства (амиодарон), гипогликемические средства (метформин) (табл. 2).

В целом фармакотерапия в группах пациентов с ИБС была сходной и проводилась в сопоставимых дозах, за исключением широкого применения блокаторов кальциевых каналов больным ИБС без ИКМП, которым, в отличие от пациентов с кардиомиопатией, эти препараты не назначали. Подобный терапевтический подход продиктован опасностью применения блокаторов кальциевых каналов при ИКМП, характеризующейся сократительной дисфункцией миокарда и низкой (менее 40%) фракцией выброса левого желудочка (см. табл. 2). Более частое назначение антикоагулянтов больным ИБС без кардиомиопатии, возможно, связано с большей, чем при ИКМП, интенсивностью атерогенеза и вовлеченностью в этот процесс сосудов нижних конечностей.

Критериями исключения из исследования считали наличие аутоиммунных заболеваний, аллерги-

ческого процесса в стадии обострения, опухолевого процесса, гипопластической, V_{12} - или фолиеводефицитной анемий, лейкозов и других гематологических заболеваний и синдромов, хронических инфекций (вирусных гепатитов, сифилиса, ВИЧ-инфекции), проведение до операции курсов лечения железосодержащими препаратами, эритропоэтиновой или иммуносупрессивной терапии и наличие острых инфекционных заболеваний менее чем за 3 недели до операции, а также отказ пациента от исследования.

До операции у всех обследованных больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, а также у здоровых доноров утром натощак произведен забор периферической крови из локтевой вены в объеме 5 мл. В цельной стабилизированной гепарином (25 ЕД/мл) крови больных обеих групп оценивали численность субпопуляций промежуточных ($CD14^{+}CD16^{+}$) и неклассических ($CD14^{+}CD16^{++}$) моноцитов, а также моноцитарных ПЭК ($CD14^{+}VEGFR2^{+}$) методом проточной цитофлуориметрии с помощью цитофлуориметра Accuri C6 (BD Biosciences, США), принимая за 100% все клетки, положительные по CD14 (CD14 – моноцитарный антиген). С целью выявления преобладающей популяции ПЭК в крови больных ИБС вне зависимости от наличия ИКМП определяли содержание клеток $CD34^{+/-}CD14^{+}VEGFR2^{+}$ (как ранних ПЭК) и $CD34^{+}CD14^{-}VEGFR2^{+}$ (как поздних ПЭК) методом проточной цитофлуориметрии, принимая за 100% все клетки, положительные по VEGFR2⁺. Количество десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК, $CD45^{-}CD146^{+}$) в цельной крови определяли также методом проточной цитофлуориметрии, соотнося с общим количеством лейкоцитов, экспрессирующих $CD45^{+}$ (CD45 – общий лейкоцитарный антиген), и выражая в $\times 10^5/л$. Общее количество

Таблица 2. Фармакотерапия пациентов с ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Table 2. Pharmacotherapy of patients with coronary heart disease, with and without ischemic cardiomyopathy

Показатель / Indicator	Больные ИБС без ИКМП / CHD patients without ICM	Больные ИБС с ИКМП / CHD patients with ICM	P
β -адреноблокаторы / β -blockers, n (%)	20 (90,9)	24 (80,0)	0,491
Блокаторы Ca^{2+} -каналов / Ca^{2+} channel blockers, n (%)	14 (63,6)	0 (0)	<0,001
Ингибиторы АПФ / ACE inhibitors, n (%)	6 (27,3)	15 (50)	0,173
Антиаритмики / Antiarrhythmics, n (%)	1 (4,6)	6 (20,0)	0,229
Сердечные гликозиды / Cardiac glycosides, n (%)	2 (9,1)	2 (6,7)	0,840
Диуретики / Diuretics, n (%)	9 (40,9)	17 (56,7)	0,399
Антиагреганты / Antiplatelet agents, n (%)	15 (68,2)	24 (80,0)	0,517
Антикоагулянты / Anticoagulants, n (%)	13 (59,1)	7 (23,3)	0,020
Статины / Statins, n (%)	18 (81,8)	29 (96,7)	0,187
Гипогликемические средства / Hypoglycemic agents, n (%)	5 (22,7)	1 (3,33)	0,085
Антигипоксанты / Antihypoxants, n (%)	3 (13,6)	2 (6,7)	0,714

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия.

Note: CHD – coronary heart disease; ICM – ischemic cardiomyopathy; ACE – angiotensin converting enzyme.

лейкоцитов (для расчета ДЭК) и абсолютное содержание моноцитов в крови оценивали методом проточной цитометрии с помощью гематологического анализатора XS-1000i (Sysmex Corporation, Япония). Для исключения погибших клеток использовали окрашивание с помощью 7AAD ReadIDrop™ 7-AAD (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Для идентификации субпопуляций исследуемых клеток крови применяли моноклональные антитела CD45-FITC и CD146-Alexa Fluor 647, CD14-FITC и CD16-PE, CD34-PE и VEGFR2 (KDR; CD309) Alexa Fluor 647 (BD Biosciences, США), а также лизирующий раствор (BD Biosciences, США) согласно методике, изложенной в инструкциях производителя.

Плазму крови больных и здоровых доноров получали путем центрифугирования при 200g, консервировали и хранили при температуре -80°C . Концентрацию MCP-1, MMP-9 и HIF-1 α определяли с помощью коммерческих наборов для иммуноферментного анализа «MCP-1-ИФА-Бест» (АО «Вектор-БЕСТ», Новосибирск), Human MMP9 ELISA (ThermoFisher Scientific, США), Human HIF-1 α ELISA Kit (Cloud-Clone-Corp, США).

Статистический анализ

Для статистического описания результатов исследования вычисляли медиану, 25-й и 75-й проценты. Ввиду малочисленности выборок и несоответствия распределения выборочных данных нормальному закону, определяемому с использованием теста Шапиро – Уилка, применяли непараметрические методы статистического анализа. Сравнительный анализ нескольких независимых выборок проводили с помощью рангового критерия Краскела – Уоллиса; для проверки нулевой гипотезы при попарном сравнении изучаемых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни с введением поправки Бенджамини – Хохберга на множественные сравнения. Результаты считали статистически значимыми при уровне p менее 0,05.

Результаты

У больных ИБС вне зависимости от наличия ИКМП установлено повышенное содержание ДЭК при соответствующей норме численности моноцитов в крови (табл. 3, рис. 1, А).

Таблица 3. Содержание субпопуляций моноцитов, десквамированных эндотелиальных клеток и медиаторов в крови пациентов с ИБС, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией, Me [Q1; Q3]
Table 3. Subsets of monocytes, desquamated endothelial cells and mediators in the blood of CHD patients with and without ICM, Me [Q1; Q3]

Параметр / Parameter	Больные ИБС без ИКМП / CHD patients without ICM	Больные ИБС с ИКМП / CHD patients with ICM	Здоровые доноры / Healthy donors
Моноциты (CD14 ^{+/+}), $\times 10^9/\text{л}$ / Monocytes (CD14 ^{+/+}), $\times 10^9/\text{L}$	0,74 [0,57; 0,83] $p_{\text{к}} = 0,139$	0,68 [0,62; 0,88] $p_{\text{к}} = 0,159; p = 0,922$	0,61 [0,52; 0,70]
CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ -клетки / CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ cells, %	7,80 [7,23; 8,17] $p_{\text{к}} < 0,001$	7,00 [5,67; 7,15] $p_{\text{к}} < 0,001; p = 0,023$	1,68 [0,44; 3,29]
Промежуточные CD14 ⁺ C16 ⁺ -моноциты / Intermediate CD14 ⁺ C16 ⁺ monocytes, %	39,62 [27,42; 58,70] $p_{\text{к}} = 0,008$	39,53 [16,37; 49,56] $p_{\text{к}} = 0,063; p = 0,474$	17,47 [15,54; 18,27]
Неклассические CD14 ⁺ CD16 ⁺ -моноциты / Nonclassical CD14 ⁺ CD16 ⁺ monocytes, %	8,11 [7,26; 13,21] $p_{\text{к}} = 0,260$	5,32 [3,92; 7,09] $p_{\text{к}} < 0,001; p = 0,004$	10,71 [9,52; 14,59]
ДЭК CD45-CD146 ⁺ , $\times 10^5/\text{л}$ / DEC CD45-CD146 ⁺ , $\times 10^5/\text{L}$	26,30 [14,07; 39,50] $p_{\text{к}} < 0,01$	22,75 [18,63; 40,70] $p_{\text{к}} < 0,01; p = 0,813$	8,14 [3,92; 13,45]
HIF-1 α , нг/мл / HIF-1 α , (ng/mL)	0,074 [0,056; 0,108] $p_{\text{к}} = 0,422$	0,050 [0,044; 0,080] $p_{\text{к}} = 0,033; p = 0,045$	0,090 [0,082; 0,108]
MCP-1, пг/мл / MCP-1, (pg/mL)	225,0 [182,0; 280,0] $p_{\text{к}} = 0,027$	205,0 [170,0; 260,0] $p_{\text{к}} = 0,104; p = 0,660$	175,0 [145,0; 185,0]
MMP-9, нг/мл / MMP-9, (ng/mL)	12,00 [9,35; 13,40] $p_{\text{к}} = 0,121$	13,65 [7,05; 19,08] $p_{\text{к}} = 0,457; p = 0,307$	17,00 [10,85; 19,75]

Примечание: p – у больных ИБС; $p_{\text{к}}$ – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием цитокинов/клеток у здоровых доноров; ДЭК – десквамированные эндотелиоциты; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; MMP – матриксная металлопротеиназа; MCP – моноцитарный хемотаксический белок; HIF – гипоксия-индуцируемый фактор.

Note: p – in patients with coronary heart disease; $p_{\text{к}}$ – the level of statistical significance of differences in indicators compared with the number of cytokines/cells in healthy donors; CHD – coronary heart disease; DEC – desquamated endotheliocytes; HIF – hypoxia-induced factor; ICM – ischemic cardiomyopathy; MCP – monocytic chemotactic protein; MMP – matrix metalloproteinase.

Между тем субпопуляционный состав моноцитов крови в группах обследованных лиц имел существенные отличия: у пациентов с ИКМП обнаружен дефицит неклассических $CD14^+CD16^{++}$ -моноцитов на фоне нормального содержания промежуточных $CD14^+CD16^+$ -форм, а у больных ИБС без кардиомиопатии – избыток промежуточных клеток при нормальной численности неклассических моноцитов (см. табл. 3, рис. 2, *A, C*). Численность $CD34^+CD14^+VEGFR2^+$ -клеток в крови больных ИБС вне зависимости от наличия ИКМП составила 29,09 [18,69; 39,48] %, $CD34^-CD14^+VEGFR2^+$ -клеток – 6,95 [0,68; 13,21] %, а доля $CD34^+CD14^-VEGFR2^+$ клеток – 1,63 [0,00; 3,56] % от общего количества $VEGFR2^+$ -клеток (см. рис. 1, *B*). При этом количество $CD14^+VEGFR2^+$ -клеток (от общего числа моноцитов) в крови пациентов обеих групп исследования превышало показатель в сравнении со здоровыми донорами в 4–4,5 раза, но у лиц с ИКМП не достигало значений больных ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 3, рис. 2, *B, D*).

Оценка медиаторного профиля крови показала у больных ИБС без кардиомиопатии высокую концентрацию MCP-1 и соответствующий норме уровень HIF-1 α в плазме, а у пациентов с ИКМП – нормальное содержание MCP-1 в условиях дефицита HIF-1 α в плазме. Концентрация MMP-9 у больных обеих групп исследования варьировала в пределах значений, отмеченных у здоровых доноров (см. табл. 3).

Обсуждение

Согласно полученным данным, высокое содержание ДЭК в венозной крови из локтевой вены у больных ИБС не зависит от наличия ИКМП. Усиленная десквамация эндотелия при ИБС, очевидно, вызвана альтерацией интимы сосудов при атеро-

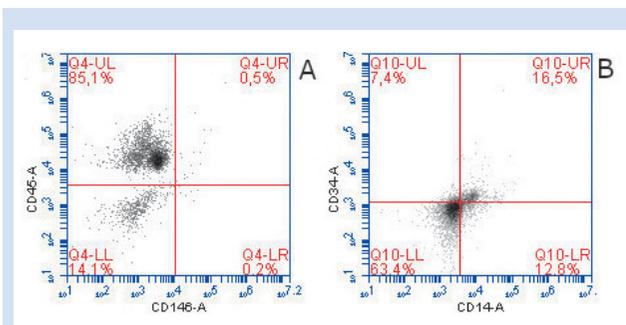


Рисунок 1. Содержание десквамированных эндотелиальных клеток $CD45^-CD146^+$ (*A*) и прогениторных эндотелиальных клеток моноцитарного ($CD14^+CD34^+/-VEGFR2^+$) и немонацитарного ($CD14^-CD34^+VEGFR2^+$) иммунофенотипа среди общего числа $VEGFR2^+$ -клеток крови (*B*) пациентов с ишемической болезнью сердца (отличия между лицами с ишемической кардиомиопатией и без таковой не отмечены)

Figure 1. Desquamated endothelial cells $CD45^-CD146^+$ (*A*) and progenitor endothelial cells of monocytic ($CD14^+CD34^+/-VEGFR2^+$) and non-monocytic ($CD14^-CD34^+VEGFR2^+$) immunophenotype among the total number of $VEGFR2^+$ cells of blood (*B*) in patients with coronary heart disease (no differences between patients with and without ischemic cardiomyopathy were noted)

склерозе под действием секретируемых макрофагами активных форм кислорода и ферментов, в числе которых MMP-9 [1, 8, 9]. Концентрация этого энзима оказалась сопоставимой в крови больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП (см. табл. 3). MMP-9 является желатиназой В, способной разрушать коллагены нескольких типов, особенно IV типа, и компоненты базальной мембраны сосудов. Данный фермент депонируется в гранулах эндотелиоцитов, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и высвобождается при их активации на фоне патологического процесса [20]. Вероятно, атеросклероз у пациентов с ИКМП и больных ИБС без кардиомиопатии сопровождается равной степенью десквамации эндотелия на системном уровне. Однако достичь этого можно за счет различных процессов.

Установлено, что в крови больных ИБС без кардиомиопатии содержание промежуточных $CD14^+CD16^+$ -моноцитов было повышенным

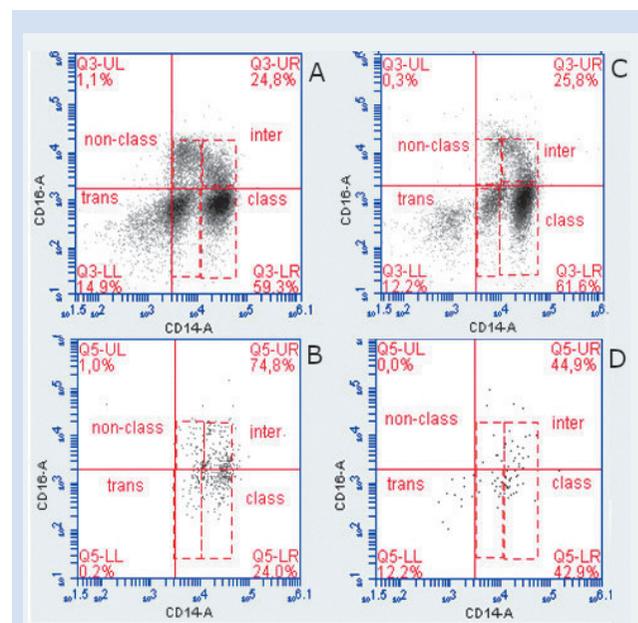


Рисунок 2. Распределение общей популяции моноцитов и $VEGFR2^+$ -моноцитов крови по субпопуляциям в зависимости от экспрессии CD14 и CD16 у пациентов с ишемической болезнью сердца: *A* – моноциты крови у больных без кардиомиопатии; *B* – $VEGFR2^+$ -моноциты крови у больных без кардиомиопатии; *C* – моноциты крови у больных ишемической кардиомиопатией; *D* – $VEGFR2^+$ -моноциты крови у больных ишемической кардиомиопатией

Примечание. Пунктирными линиями ограничены субпопуляции моноцитов: *class* – классические $CD14^+CD16^-$, *inter* – промежуточные $CD14^+CD16^+$, *non-class* – неклассические $CD14^+CD16^{++}$, *trans* – переходные $CD14^+CD16^-$.

Figure 2. Distribution of the total population of monocytes and $VEGFR2^+$ monocytes in blood by subsets depending on the expression of CD14 and CD16 in patients with coronary heart disease: *A* – distribution of blood monocytes by subsets in patients with coronary heart disease without cardiomyopathy; *B* – distribution of $VEGFR2^+$ monocytes of blood by subsets in patients with coronary heart disease without cardiomyopathy; *C* – distribution of monocytes by subsets in patients with ischemic cardiomyopathy; *D* – distribution of $VEGFR2^+$ monocytes of blood by subsets in patients with ischemic cardiomyopathy

Note. The dotted lines outline the subsets of monocytes: *classical* $CD14^+CD16^-$, *intermediate* $CD14^+CD16^+$, *non-classical* $CD14^+CD16^{++}$, *transient* $CD14^+CD16^-$.

при физиологическом значении неклассических CD14⁺CD16⁺⁺-форм, а у пациентов с ИКМП отмечен дефицит неклассических клеток при соответствующей норме численности промежуточных моноцитов (см. табл. 3). Накопление последних в крови больных ИБС без кардиомиопатии согласуется с данными литературы о проатерогенной роли промежуточных моноцитов [9–11]. В основе атерогенеза лежит реакция иммунокомпетентных клеток на модифицированные липопротеины низкой и очень низкой плотности, приобретающие свойства аутоантигенов, которые могут распознаваться scavenger-рецепторами моноцитов/макрофагов и стимулировать синтез провоспалительных цитокинов [6, 13]. Иммуноную функцию взаимодействия с Т-лимфоцитами осуществляют именно промежуточные моноциты, имеющие высокую плотность экспрессии молекул HLA-DR [13, 21]. Неклассические моноциты, напротив, препятствуют атерогенезу, так как способны удалять с поверхности сосудов иммунные комплексы и окисленные липиды благодаря высокой экспрессии CD16-молекул, являющихся Fcγ-рецепторами III типа [11–13]. Следовательно, повышенная десквамация эндотелия у больных ИБС без кардиомиопатии опосредуется активным его повреждением ввиду увеличения численности промежуточных моноцитов, а у пациентов с ИКМП – ввиду недостаточности протективной роли неклассических клеток. Вероятно, значимость второго механизма выше, поскольку у пациентов с ИКМП он обеспечивает такой же уровень альтерации сосудов (по ДЭК), как и у больных ИБС без кардиомиопатии, демонстрирующих даже большую заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа (см. табл. 3). При этом другие агрессивные в отношении эндотелия факторы, такие как концентрация холестерина в крови, выраженность гипертензии, курение, были сопоставимы среди больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП (см. табл. 1).

В условиях интенсивной десквамации эндотелия при атеросклерозе особую значимость приобретают механизмы репарации сосудистой стенки. Вследствие повреждения сосудов, ишемии и гипоксии происходит активация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая индуцирует высвобождение из эндотелия клеток тканей проангиогенных факторов (HIF-1α, VEGF и др.), миграцию и пролиферацию ПЭК [16]. Поскольку суммарная доля клеток CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺ и CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺ от общего содержания VEGFR2⁺-клеток в крови больных ИБС в 22 раза превышала количество CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺-клеток, можно заключить, что ранние ПЭК являются преобладающей субпопуляцией ПЭК в крови. Несмотря на то что они не могут дифференцироваться в функциональные эндотелиальные клетки, ранние ПЭК активно уча-

ствуют в поддержании жизнеспособности зрелых эндотелиоцитов благодаря продукции проангиогенных факторов [17] и, вероятно, не встраиваются в эндотелий и не потребляются в ходе ангиогенеза. Поздние ПЭК, напротив, способны дифференцироваться до зрелых эндотелиальных клеток [17], что происходит, очевидно, в составе интимы сосудов и определяет их низкое содержание в кровотоке. Это объясняет преобладание среди ПЭК ранних форм CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺ и CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺ над поздними CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺-клетками и обосновывает изучение в рамках настоящего исследования у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, изменение численности именно CD14⁺VEGFR2⁺-клеток вне зависимости от экспрессии CD34.

Содержание CD14⁺VEGFR2⁺-клеток относительно общего количества моноцитов в крови больных ИБС обеих групп было повышенным. Однако при ИКМП данная компенсаторная реакция была выражена в меньшей степени, чем при ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 3). Известно, что большинство ПЭК находятся в состоянии покоя и связаны со стромальными элементами гемopoэтического микроокружения костного мозга. Основными факторами мобилизации ПЭК являются SDF-1 (стромальный клеточный фактор 1), VEGF, HIF-1, эритропоэтин, эстрогены, колониестимулирующий фактор гранулоцитов. С участием VEGF происходит активация MMP-9, высвобождающая растворимый лиганд (sKitL), который увеличивает подвижность VEGFR2⁺ ПЭК в костном мозге и стимулирует выход этих клеток из миелоидной ткани в периферическую кровь [18]. Учитывая, что концентрация MMP-9 соответствовала норме в обеих группах и не отличалась между когортами пациентов, меньшее содержание CD14⁺VEGFR2⁺-клеток в крови пациентов с ИКМП относительно больных ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 3), по всей видимости, не связано со снижением подвижности ПЭК. Наиболее вероятно, имеет место недостаточность активационных сигналов для их миграции.

В крови больных с ИКМП обнаружен дефицит HIF-1α, способного стимулировать продукцию проангиогенного VEGF [22], в то время как у больных ИБС без кардиомиопатии концентрация HIF-1α варьировала в пределах физиологической нормы (см. табл. 3). При этом отсутствие гиперпродукции HIF-1α у больных обеих групп на фоне гипоксии, обусловленной ишемией миокарда и сердечной недостаточностью, можно объяснить формированием хронической, а не острой гипоксии. При хронической гипоксии синтез HIF переключается с HIF-1 на HIF-2 (обе молекулы при наличии общей субъединицы HIF-β содержат разные субъединицы – HIF-1α и HIF-2α соответственно) [22, 23]. Установленный дефицит HIF-1α в крови пациентов с ИКМП (см. табл. 3)

может быть результатом нарушений механизмов внутриклеточного сигналинга при гипоксии (в отличие от больных ИБС без ИКМП) с учетом того, что степень тяжести таковой в группах, очевидно, была равной: функциональный класс сердечной недостаточности и стенокардии напряжения, а также встречаемость патологии легких не отличались между группами (см. табл. 1). При этом особенности фармакотерапии больных ИБС обследованных групп теоретически могут влиять на уровень HIF-1 α . Достоверные отличия между пациентами отмечены только в отношении использования блокаторов Ca²⁺-каналов и антикоагулянтов, которые чаще применяли больным ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 2). Прямое воздействие этих препаратов на уровень HIF-1 α не описано, а косвенное за счет улучшения перфузии тканей и устранения гипоксии, вероятно, может нормализовать продукцию этого фактора. С другой стороны, у пациентов с ИКМП обращала внимание отчетливая тенденция более частого назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов, противовоспалительные свойства которых общеизвестны (как и для метформина) и поэтому могут уменьшать продукцию HIF-1 α через ингибирование его воспалительного пути активации, а не гипоксического (оба пути описаны в [24]). При этом метформин заметно чаще принимали больные ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 2), потенцируя блокирование гипоксического его пути продукции еще и блокированием воспалительного механизма. Так, руководствуясь лишь статистически значимыми отличиями в фармакотерапии больных ИБС обследованных групп, ею можно объяснить только нормальную концентрацию HIF-1 α в крови (при наличии сердечной недостаточности) у пациентов с ИБС без кардиомиопатии, но дефицит HIF-1 α при отсутствии достоверно более частого применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов у лиц с ИКМП трудно объяснить фармакотерапией по настоящим данным, что требует дальнейших исследований.

Другим медиатором, вовлеченным в ангиогенез и способным влиять на миграцию ранних ПЭК, представляющих собой субпопуляцию моноцитарных клеток, служит MCP-1. Последний является мощнейшим хемоаттрактантом для моноцитов и макрофагов и активно синтезируется этими же клетками, а также эндотелио- и кардиомиоцитами, фибробластами и др. [6, 13, 25]. Кроме того, MCP-1 выступает провоспалительным медиатором, индуцирующим инсулинорезистентность тканей [25], поэтому рост его концентрации в крови определен у больных ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 3), которые чаще (чем пациенты с ИКМП) страдали сахарным диабетом 2-го типа (см. табл. 1). При этом концентрация MCP-1 в крови у пациентов с ИКМП

соответствовала значениям у здоровых доноров (см. табл. 3). Следовательно, в первом случае привлечение ПЭК из костного мозга в кровотоки с участием MCP-1 было, очевидно, повышенным, а во втором – на уровне нормы. Сопоставляя результаты определения содержания CD14⁺VEGFR2⁺-клеток, HIF-1 α и MCP-1 в крови у пациентов, можно предположить, что выраженное увеличение численности CD14⁺VEGFR2⁺-клеток при ИБС без кардиомиопатии происходит за счет высокой концентрации MCP-1 и стимуляции их миграции как клеток моноцитарной природы. При ИКМП менее выраженное повышение численности клеток CD14⁺VEGFR2⁺ обусловлено как отсутствием профицита MCP-1, так и дефицитом HIF-1 α в крови, ослабляющим миграцию CD14⁺VEGFR2⁺-клеток из костного мозга. Между тем превышение их числа в крови больных ИКМП относительно нормы, вероятно, связано либо с действием других проангиогенных факторов (например, SDF-1 или VEGF), либо с повышенной генерацией CD14⁺VEGFR2⁺-клеток в костном мозге, что требует дальнейших исследований. В любом случае при ИКМП меньший (чем при ИБС без кардиомиопатии) репаративный потенциал субпопуляции CD14⁺VEGFR2⁺-клеток предрасполагает к обширному поражению сосудистого русла, что клинически выражено развитием ИКМП и подтверждается частой встречаемостью хронических нарушений мозгового кровообращения при этой патологии, и указывает на системность недостаточной репарации сосудов при ИКМП (см. табл. 1).

Заключение

Развитие ИКМП и ИБС без кардиомиопатии сопровождается повышенной деструкцией эндотелия (на системном уровне) при нормальной концентрации MMP-9 и общей численности моноцитов в крови, но с различными девиациями в их субпопуляционном составе. Усиленная десквамация эндотелия у больных ИБС без кардиомиопатии обусловлена избытком промежуточных CD14⁺CD16⁺-моноцитов с проатерогенными свойствами, а у пациентов с ИКМП – дефицитом неклассических CD14⁺CD16⁺-моноцитов с протективной для эндотелия функцией. Содержание в крови моноцитов CD14⁺VEGFR2⁺ с репаративными проангиогенными свойствами при ИКМП повышено в меньшей степени, чем при ИБС без кардиомиопатии, вследствие дефицита HIF-1 α и отсутствия роста концентрации MCP-1 в крови (отмечено при ИБС без кардиомиопатии). Следовательно, перераспределение между субпопуляциями моноцитов крови при ИБС ассоциировано с преобладанием в эндотелии деструктивных процессов над компенсаторно-усиленными репаративными, соотношение которых характеризуются наибольшим дисбалансом при формировании ИКМП.

Конфликт интересов

С.П. Чумакова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». О.И. Уразова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Денисенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Погонченкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.М. Шипулин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Пряхин заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Невская заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Чумакова Светлана Петровна, доктор медицинских наук профессор кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3468-6154

Уразова Ольга Ивановна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; профессор кафедры комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9457-8879

Денисенко Ольга Анатольевна, врач клинической лабораторной диагностики областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Томский региональный центр крови», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4524-8491

Погонченкова Дарья Александровна, ассистент кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5903-3662

Шипулин Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; главный научный сотрудник Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1956-0692

Пряхин Андрей Сергеевич, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1 Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0532-8091

М.В. Гладковская заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20038 (<https://rscf.ru/project/22-25-20038/>), а так же средств Администрации Томской области (договор с РОО «ТПС» № 22-04 от 28.06.2022 в рамках реализации регионального проекта РНФ № 22-25-20038).

Author Information Form

Chumakova Svetlana P., PhD, Professor at the Pathophysiology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3468-6154

Urazova Olga I., PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Pathophysiology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; Professor at the Department of Complex Information Security of Computer Systems, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9457-8879

Denisenko Olga A., Diagnostic Laboratory Specialist at the Regional State Budgetary Healthcare Institution “Tomsk Regional Blood Center”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4524-8491

Pogonchenkova Daria A., Assistant Lecturer at the Pathophysiology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3076-491X

Shipulin Vladimir M., PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor at the Department of Faculty Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Researcher at the Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1956-0692

Pryakhin Andrey S., Cardiovascular Surgeon at the Cardiovascular Department No. 1, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0532-8091

Невская Ксения Владимировна, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1659-8812

Гладковская Маргарита Вадимовна, студент 6-го курса медико-биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1163-3439

Nevskaya Ksenia V., PhD, Research assistant at the Central Research Laboratory, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1659-8812

Gladkovskaya Margarita V., sixth-year student at the Faculty of Medicine and Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1163-3439

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

DOA – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PDA – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

NKV – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Adhyapak S.M., Parachuri V.R. Tailoring therapy for ischemic cardiomyopathy: is Laplace's law enough? *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017; 11 (9): 231–234. doi:10.1177/1753944717718719.
- Шипулин В.М., Пряхин А.С., Андреев С.Л., Шипулин В.В., Чумакова С.П., Рябова Т.Р., Стельмашенко А.И., Беляева С.А., Лелик Е.В. Современные клинико-фундаментальные аспекты в диагностике и лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021; 36 (1): 20–29. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-20-29.
- Dang H, Ye Y, Zhao X, Zeng Y. Identification of candidate genes in ischemic cardiomyopathy by gene expression omnibus database. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20 (1): 320. doi: 10.1186/s12872-020-01596-w.
- Gyöngyösi M., Winkler J., Ramos I., Do QT., Firat H., McDonald K., González A., Thum T., Díez J., Jaisser F., Pizard A., Zannad F. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19 (2): 177–191. doi: 10.1002/ejhf.696.
- Kaski J.-C., Crea F., Gersh B. J., Camici P.G. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. Fundamental Role of Coronary Microvascular Dysfunction in the Pathogenesis of Angina Pectoris. *Circulation.* 2018; 138: 1463-1480 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373
- Poston R.N. Atherosclerosis: integration of its pathogenesis as a self-perpetuating propagating inflammation: a review. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2019; 8 (2): 51–61. doi: 10.1097/XCE.000000000000172.
- Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казан.мед.жур.* 2015; 96 (4): 659–665. doi: 10.17750/KMJ2015-65.
- Eligini S., Cosentino N., Fiorelli S., Fabbicchi F., Niccoli G., Refaat H., Camera M., Calligaris G., De Martini S., Bonomi A., Veglia F., Fracassi F., Crea F., Marenzi G., Tremoli E. Biological profile of monocyte-derived macrophages in coronary heart disease patients: implications for plaque

- morphology. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 8680. doi: 10.1038/s41598-019-44847-3.
9. Xu H., Jiang J., Chen W., Li W., Chen Z. Vascular Macrophages in Atherosclerosis. *J Immunol Res.* 2019; 4354786. doi: 10.1155/2019/4354786.
10. Moroni F., Ammirati E., Norata G.D., Magnoni M., Camici P.G. The Role of Monocytes and Macrophages in Human Atherosclerosis, Plaque Neoangiogenesis, and Atherothrombosis. *Mediators Inflamm.* 2019; 7434376. doi: 10.1155/2019/7434376.
11. Dick S.A., Zaman R., Epelman S. Using High-Dimensional Approaches to Probe Monocytes and Macrophages in Cardiovascular Disease. *Front Immunol.* 2019; 10: 2146. doi: 10.3389/fimmu.2019.02146
12. Hamers A.A.J., Dinh H.Q., Thomas G.D., Marcovecchio P., Blatchley A., Nakao C.S., Kim C., McSkimming C., Taylor A.M., Nguyen A.T., McNamara C.A., Hedrick C.C.. Human Monocyte Heterogeneity as Revealed by High-Dimensional Mass Cytometry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39 (1): 25–36. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311022
13. Rojas J., Salazar J., Martínez M.S., Palmar J., Bautista J., Chávez-Castillo M., Gómez A., Bermúdez V. Macrophage heterogeneity and plasticity: impact of macrophage biomarkers on atherosclerosis. *Scientifica (Cairo).* 2015; 2015: 851252. doi: 10.1155/2015/851252.
14. Jaipersad A.S., Lip G.Y., Silverman S, Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (1): 1–11. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.019
15. Li D.W., Liu Z.Q., Wei J., Liu Y., Hu L.S. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). *Int J Mol Med.* 2012; 30 (5): 1000-1006. doi:10.3892/ijmm.2012.1108
16. Esquivia G., Grayston A., Rosell A. Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018; 315 (5): 664–674. doi: 10.1152/ajpcell.00200.2018.
17. Ozkok A., Yildiz A. Endothelial Progenitor Cells and Kidney Diseases. *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43 (3): 701–718. doi: 10.1159/000489745.
18. Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И. Эндотелиальные прогениторные клетки: происхождение и роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021; 36 (2): 23–29. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29.
19. Felker G.M., Shaw G.M., O'Connor C.M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002; 39 (2): 208–210. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01738-7.
20. Mitruț R., Stepan A.E., Mărgăritescu C., Andreiana B.C., Kesse A.M., Simionescu C.E., Militaru C. Immunoexpression of MMP-8, MMP-9 and TIMP-2 in dilated cardiomyopathy. *Rom J Morphol Embryol.* 2019; 60 (1): 119–124.
21. Shahid F., Gregory Y., Lip H., Shantsila E. Role of Monocytes in Heart Failure and Atrial Fibrillation *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (3) doi: 10.1161/JAHA.117.007849.
22. Lin N., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors: key regulators of myeloid cells during inflammation. *J Clin Invest.* 2016; 126 (10): 3661–3671. doi: 10.1172/JCI84426.
23. Чумакова С.П., Уразова О.И., Винс М.В., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Букреева Е.Б., Буланова А.А., Кошель А.П., Новицкий В.В. Содержание гипоксия-индуцируемых факторов и медиаторов иммуносупрессии в крови при заболеваниях, ассоциированных с гипоксией. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19 (3): 105–112. doi: 10.20538/1682-0363-2020-3-105-112.
24. Lafuse W.P., Wozniak D.J., Rajaram M.V.S. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells.* 2020; 10 (1): 51. doi: 10.3390/cells10010051.
25. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине. *Пермский медицинский журнал.* 2018; 35 (4): 99–105. doi: 10.17816/pmj35399-105.

REFERENCES

1. Adhyapak S.M., Parachuri V.R. Tailoring therapy for ischemic cardiomyopathy: is Laplace's law enough? *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017; 11 (9): 231–234. doi:10.1177/1753944717718719.
2. Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Andreev S.L., Shipulin V.V., Chumakova S.P., Ryabova T.R., Stelmashenko A.I., Belyaeva S.A., Lelik E.V. Modern clinical and fundamental aspects in the diagnosis and treatment of patients with ischemic cardiomyopathy (review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021; 36 (1): 20–29. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-20-29 (In Russian)
3. Dang H, Ye Y, Zhao X, Zeng Y. Identification of candidate genes in ischemic cardiomyopathy by gene expression omnibus database. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20 (1): 320. doi: 10.1186/s12872-020-01596-w.
4. Gyöngyösi M., Winkler J., Ramos I., Do QT., Firat H., McDonald K., González A., Thum T., Díez J., Jaisser F., Pizard A., Zannad F. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19 (2): 177–191. doi: 10.1002/ehfj.696.
5. Kaski J.-C., Crea F., Gersh B. J., Camici P.G. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. Fundamental Role of Coronary Microvascular Dysfunction in the Pathogenesis of Angina Pectoris. *Circulation.* 2018; 138: 1463-1480 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373
6. Poston R.N. Atherosclerosis: integration of its pathogenesis as a self-perpetuating propagating inflammation: a review. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2019; 8 (2): 51–61. doi: 10.1097/XCE.0000000000000172.
7. Melnikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Medical Journal* 2015; 96 (4): 659–665. doi: 10.17750/KMJ2015-65. (In Russian)
8. Eligini S., Cosentino N., Fiorelli S., Fabbicocchi F., Niccoli G., Refaat H., Camera M., Calligaris G., De Martini S., Bonomi A., Veglia F., Fracassi F., Crea F., Marenzi G., Tremoli E. Biological profile of monocyte-derived macrophages in coronary heart disease patients: implications for plaque morphology. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 8680. doi: 10.1038/s41598-019-44847-3.
9. Xu H., Jiang J., Chen W., Li W., Chen Z. Vascular Macrophages in Atherosclerosis. *J Immunol Res.* 2019; 4354786. doi: 10.1155/2019/4354786.
10. Moroni F., Ammirati E., Norata G.D., Magnoni M., Camici P.G. The Role of Monocytes and Macrophages in Human Atherosclerosis, Plaque Neoangiogenesis, and Atherothrombosis. *Mediators Inflamm.* 2019; 7434376. doi: 10.1155/2019/7434376.
11. Dick S.A., Zaman R., Epelman S. Using High-Dimensional Approaches to Probe Monocytes and Macrophages in Cardiovascular Disease. *Front Immunol.* 2019; 10: 2146. doi: 10.3389/fimmu.2019.02146
12. Hamers A.A.J., Dinh H.Q., Thomas G.D., Marcovecchio P., Blatchley A., Nakao C.S., Kim C., McSkimming C., Taylor A.M., Nguyen A.T., McNamara C.A., Hedrick C.C.. Human Monocyte Heterogeneity as Revealed by High-Dimensional

- Mass Cytometry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39 (1): 25–36. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311022
13. Rojas J., Salazar J., Martínez M.S., Palmar J., Bautista J., Chávez-Castillo M., Gómez A., Bermúdez V. Macrophage heterogeneity and plasticity: impact of macrophage biomarkers on atherosclerosis. *Scientifica (Cairo)*. 2015; 2015: 851252. doi: 10.1155/2015/851252.
14. Jaipersad A.S., Lip G.Y., Silverman S, Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (1): 1–11. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.019
15. Li D.W., Liu Z.Q., Wei J., Liu Y., Hu L.S. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). *Int J Mol Med.* 2012; 30 (5): 1000-1006. doi:10.3892/ijmm.2012.1108
16. Esquivia G., Grayston A., Rosell A. Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018; 315 (5): 664–674. doi: 10.1152/ajpcell.00200.2018.
17. Ozkok A., Yildiz A. Endothelial Progenitor Cells and Kidney Diseases. *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43 (3): 701–718. doi: 10.1159/000489745.
18. Denisenko O.A., Chumakova S.P., Urazova O.I. Endothelial progenitor cells: origin and role in angiogenesis in cardiovascular pathology. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021; 36 (2): 23–29. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29. (In Russian)
19. Felker G.M., Shaw G.M., O'Connor C.M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002; 39 (2): 208–210. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01738-7.
20. Mitrut R., Stepan A.E., Mărgăritescu C., Andreiana B.C., Kesse A.M., Simionescu C.E., Militaru C. Immunoexpression of MMP-8, MMP-9 and TIMP-2 in dilated cardiomyopathy. *Rom J Morphol Embryol.* 2019; 60 (1): 119–124.
21. Shahid F., Gregory Y., Lip H., Shantsila E. Role of Monocytes in Heart Failure and Atrial Fibrillation *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (3) doi: 10.1161/JAHA.117.007849.
22. Lin N., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors: key regulators of myeloid cells during inflammation. *J Clin Invest.* 2016; 126 (10): 3661–3671. doi: 10.1172/JCI84426.
23. Chumakova S.P., Urazova O.I., Vins M.V., Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Bukreeva E.B., Bulanova A.A., Koshel A.P., Novitsky V.V. The content of hypoxia-induced factors and mediators of immunosuppression in the blood in diseases associated with hypoxia. *Bulletin of Siberian medicine.* 2020; 19 (3): 105–112. doi: 10.20538/1682-0363-2020-3-105-112. (In Russian)
24. Lafuse W.P., Wozniak D.J., Rajaram M.V.S. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells.* 2020; 10 (1): 51. doi: 10.3390/cells10010051.
25. Kolotov K.A., Rasputin P.G. Monocytic chemotactic protein-1 in physiology and medicine. *Perm Medical Journal.* 2018; 35 (4): 99–105. doi: 10.17816/pmj35399-105. (In Russian)

Для цитирования: Чумакова С.П., Уразова О.И., Денисенко О.А., Погонченкова Д.А., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Невская К.В., Гладковская М.В. Моноциты крови в поддержании баланса деструктивных и репаративных процессов в сосудистом эндотелии при ишемической кардиомиопатии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(3): 84-96. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-84-96

To cite: Chumakova S.P., Urazova O.I., Denisenko O.A., Pogonchenkova D.A., Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Nevskaya K.V., Gladkovskaya M.V. Blood monocytes in maintaining the balance of vascular endothelial injury and repair process in ischemic cardiomyopathy. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3): 84-96. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-84-96

УДК 57.085.23

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-97-114

СЛУЧАЙ СПОНТАННОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА В КУЛЬТУРЕ ПЕРВИЧНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПУПОЧНОЙ ВЕНЫ ЧЕЛОВЕКА

Д.К. Шишкова, А.В. Сеницкая, М.Ю. Сеницкий, В.Г. Матвеева, Е.А. Великанова,
В.Е. Маркова, А.Г. Кутихин

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

• Спонтанный эндотелиально-мезенхимальный переход первичных эндотелиальных клеток пупочной вены человека характеризуется многократным повышением уровня экспрессии генов транскрипционных факторов *SNAI2* и *TWIST1*, полной потерей экспрессии маркеров и транскрипционных факторов эндотелиальной дифференцировки (*CD31/PECAM1*, VE-кадгерина, транскрипционного фактора *ERG*), ярко выраженной экспрессией генов маркеров мезенхимальной дифференцировки (фибробласт-специфичного белка и альфа-актина гладких мышц) и выраженным синтезом основного компонента внеклеточного матрикса коллагена I типа. Оптимальным алгоритмом определения эндотелиально-мезенхимального перехода является определение транскрипции генов эндотелиальной дифференцировки (*PECAM1*, *CDH5*, *VWF*, *ERG*), генов транскрипционных факторов *SNAI2* и *TWIST1*, генов мезенхимальной дифференцировки (*FAP*, *S100A4*, *ACTA2*) и генов маркеров активности синтеза компонентов внеклеточного матрикса (*COL1A1*, *COL1A2*) с последующей верификацией отрицательной экспрессии маркеров эндотелиального фенотипа и положительной экспрессии коллагена I типа внутри клеток посредством иммунофлюоресцентного окрашивания.

Цель

На основании случая спонтанного эндотелиально-мезенхимального перехода разработать алгоритм и предложить инструменты для его детекции *in vitro*.

Материалы и методы

В эксперимент включены две серии первичных эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC): первая серия – классический эндотелиальный морфотип, вторая – спонтанно подвергшиеся эндотелиально-мезенхимальному переходу. В качестве отрицательного контроля (клетки с эндотелиальным морфотипом) также использованы первичные эндотелиальные клетки коронарной артерии человека (HCAEC) и первичные эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии человека (HITAEC). Оценку молекулярного профиля клеток проводили методами количественной полимеразной цепной реакции после обратной транскрипции, иммуноблоттинга и иммунофлюоресцентного окрашивания с последующей конфокальной микроскопией.

Результаты

В отличие от HUVEC с физиологическим профилем молекулярной экспрессии, а также артериальных эндотелиальных клеток HUVEC в состоянии эндотелиально-мезенхимального перехода характеризовались потерей экспрессии генов маркеров и транскрипционных факторов эндотелиальной дифференцировки (*PECAM1*, *CDH5*, *VWF*, *ERG*), многократно повышенной экспрессией генов двух транскрипционных факторов перехода (*SNAI2*, *TWIST1*), приобретением экспрессии генов маркеров клеток мезенхимального ряда (*FAP*, *S100A4*, *ACTA2*) и генов маркеров активности синтеза компонентов внеклеточного матрикса (*COL1A1*, *COL1A2*) при сохраненной экспрессии генов общесосудистых маркеров (*HES1*, *NRP1*). Отсутствие экспрессии генов специфичных сократительных маркеров (тяжелой цепи миозина гладких мышц (*MYH11*) и смузелина (*SMTN*)) в сочетании с приобретенной экспрессией гена менее специфичного сократительного маркера альфа-актина гладких мышц (*ACTA2*) свидетельствовало о фенотипической схожести

Для корреспонденции: Виктория Евгеньевна Маркова, marvika97@gmail.com; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Victoria E. Markova, marvika97@gmail.com; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russia, 650002

трансформированных клеток с миофибробластами, а не с сосудистыми гладкомышечными клетками сократительного фенотипа. Анализ белковой экспрессии методом иммуноблоттинга подтвердил потерю экспрессии эндотелиальных маркеров (CD31/PECAM1, VE-кадгерин/CDH5, ERG) и продемонстрировал сохранность экспрессии вышеуказанных общесосудистых маркеров. Отсутствие иммунофлюоресцентного свечения эндотелиальных маркеров (CD31/PECAM-1, VE-кадгерина, транскрипционного фактора ERG) в сочетании с интенсивным внутриклеточным свечением основного синтезируемого белка межклеточного матрикса – коллагена I типа – также подтвердило реализацию транскрипционной программы эндотелиально-мезенхимального перехода.

Заключение

Алгоритм оценки эндотелиально-мезенхимального перехода подразумевает измерение экспрессии генов *PECAM1*, *CDH5*, *VWF*, *ERG*, *SNAI2*, *TWIST1*, *FAP*, *S100A4*, *ACTA2*, *COL1A1* и *COL1A2*, комбинированное с иммунофлюоресцентным окрашиванием на CD31/PECAM-1, VE-кадгерин и транскрипционный фактор ERG в сочетании с окрашиванием на коллаген I типа.

Ключевые слова

Эндотелиально-мезенхимальный переход • Эндотелиальная дифференцировка • Мезенхимальная дифференцировка • HUVEC • Сосудистые гладкомышечные клетки • Миофибробласты

Поступила в редакцию: 05.07.2022; поступила после доработки: 31.07.2022; принята к печати: 14.08.2022

SPONTANEOUS ENDOTHELIAL-TO-MESENCHYMAL TRANSITION IN HUMAN PRIMARY UMBILICAL VEIN ENDOTHELIAL CELLS

D.K. Shishkova, A.V. Sinitskaya, M.Yu. Sinitsky, V.G. Matveeva, E.A. Velikanova, V.E. Markova, A.G. Kutikhin

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Spontaneous endothelial-to-mesenchymal transition of primary human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) is characterized by an acquired expression of *SNAI2* and *TWIST1* genes, loss of endothelial markers and transcription factors (CD31/PECAM1, VE-cadherin, and ERG transcription factor), pronounced expression of *S100A4* and *ACTA2* genes, and active production of type I collagen, a major component of the extracellular matrix.

An optimal algorithm to detect endothelial-to-mesenchymal transition includes gene expression profiling of endothelial lineage markers (*PECAM1*, *CDH5*, *VWF*, *ERG*), *SNAI2* and *TWIST1* transcription factors, mesenchymal specification markers (*FAP*, *S100A4*, *ACTA2*) and markers of extracellular matrix synthesis (*COL1A1*, *COL1A2*) along with the subsequent negative staining for CD31/PECAM1, VE-cadherin, or ERG and positive staining for intracellular type I collagen.

Aim

To develop an algorithm and tools to determine endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT) *in vitro*.

Methods

We examined two batches of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) where the first cell batch had a conventional endothelial morphology and the second cell batch underwent a spontaneous EndoMT. Human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) were used as the negative control for EndoMT. Molecular profile was assessed by means of reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction, Western blotting, and immunofluorescence staining with the further confocal microscopy.

Results

In contrast to HUVEC with the physiological profile and arterial ECs, HUVEC undergoing EndoMT lost the expression of endothelial lineage markers (*PECAM1*, *CDH5*, *VWF*, *ERG*) and acquired the expression of EndoMT transcription factors (*SNAI2*, *TWIST1*), mesenchymal markers (*FAP*, *S100A4*, *ACTA2*), and extracellular matrix components (*COL1A1*, *COL1A2*) while retaining expression of the common

vascular markers (*HES1*, *NRP1*). Western blotting analysis confirmed the loss of endothelial markers (CD31/PECAM1, VE-cadherin/CDH5, ERG) and demonstrated retained expression of abovementioned vascular markers. Negligible expression of *MYH11* and *SMTN* genes encoding specific contractile markers (smooth muscle myosin heavy chain and smoothelin) in combination with the acquired expression of *ACTA2* gene encoding less specific contractile marker alpha smooth muscle actin indicated the phenotypic identity of EndoMT-transformed HUVEC to myofibroblasts but not contractile vascular smooth muscle cells. Loss of immunofluorescence staining of endothelial markers (CD31/PECAM-1, VE-cadherin, and ERG transcription factor) and pronounced intracellular staining of type I collagen testified to the ongoing EndoMT.

Conclusion

An algorithm to assess EndoMT implies measurement of the expression of *PECAM1*, *CDH5*, *VWF*, *ERG*, *SNAI2*, *TWIST1*, *FAP*, *S100A4*, *ACTA2*, *COL1A1*, and *COL1A2* genes in combination with the respective immunofluorescence staining for CD31/PECAM-1, VE-cadherin, or ERG transcription factor and type I collagen.

Keywords

Endothelial-to-mesenchymal transition • Endothelial differentiation • Mesenchymal differentiation • HUVEC • Vascular smooth muscle cells • Myofibroblasts

Received: 05.07.2022; received in revised form: 31.07.2022; accepted: 14.08.2022

Список сокращений

ОТ-кПЦР – количественная полимеразная цепная реакция после обратной транскрипции ЭК – эндотелиальные клетки

Введение

Эндотелиально-мезенхимальный переход (endothelial-to-mesenchymal transition, endothelial-mesenchymal transition), являясь одним из наиболее изучаемых феноменов эндотелиальной биологии, с одной стороны, играет незаменимую физиологическую роль в биологии индивидуального развития, с другой – обладает несомненной патофизиологической значимостью в развитии атеросклероза, рестеноза и фиброза миокарда [1–5]. Сущность данного процесса заключается в поэтапной трансдифференцировке эндотелиальных клеток (ЭК) в мезенхимальные, что сопровождается постепенной утратой экспрессии маркеров эндотелиальной дифференцировки (CD31/PECAM1, VE-кадгерина, фактора фон Виллебранда (VWF), транскрипционного фактора ERG) и приобретением экспрессии маркеров мезенхимальной дифференцировки (фибробласт-ассоциированного белка, фибробласт-специфического белка, альфа-актина гладких мышц), а также повышенной способностью к синтезу компонентов внеклеточного матрикса (в частности, коллагена I типа) [1–5]. Данная смена транскрипционных программ осуществляется под управлением ряда специфических транскрипционных факторов, к которым традиционно относят Snail, Slug, TWIST1, ZEB1 и GATA4 [1–5].

С целью детекции эндотелиально-мезенхимального перехода используют ряд методов молекулярной и клеточной биологии, включая количественную полимеразную цепную реакцию после обратной транскрипции (ОТ-кПЦР), иммуноблоттинг и

иммунофлюоресцентное окрашивание, которые в совокупности позволяют оценить реализацию эндотелиальной и мезенхимальной транскрипционных и трансляционных программ, а также визуализировать данные изменения [1–6]. Патоморфологическим последствием перехода служит смена продолговатой (вытянутой, удлиненной) формы, характерной для ЭК в статических условиях и при воздействии ламинарного потока, на типичную для клеток мезенхимального ряда полиморфную [1–6]. *In vitro* изменение клеточной геометрии целесообразно детектировать при помощи фазово-контрастной микроскопии или иммунофлюоресцентного окрашивания (к примеру, сочетая окрашивание вышеуказанных эндотелиальных или мезенхимальных маркеров с окрашиванием на F-актин) [7, 8], *in vivo* – посредством сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах после заливки цельных тканей в эпоксидную смолу (EM-BSEM) [9].

Несмотря на сотни публикаций, посвященных проблеме эндотелиально-мезенхимального перехода, в русскоязычной литературе практически отсутствуют рекомендации по методологии его детекции, следствием чего является несовершенный дизайн исследований в этом направлении в ряде открытых (научные статьи и доклады) и закрытых (проектно-сметная и отчетная документация научных коллективов) источников. Частично данная методология описана в одном из последних критических обзоров по проблеме эндотелиальной биологии [6], однако обзорная статья не позволяет описать все экспериментальные детали и их нюансы.

Цель данной работы – разработка алгоритма и анализ применимости конкретных инструментов для детекции эндотелиально-мезенхимального перехода *in vitro* на примере случая из лабораторной практики (спонтанного перехода первичных ЭК пупочной вены человека).

Материалы и методы

Для экспериментов использовали коммерческие культуры первичных ЭК пупочной вены человека (HUVEC, 200K-05f, Cell Applications, США). В качестве положительного контроля эндотелиальной дифференцировки использовали культуры первичных ЭК коронарной артерии человека (HCAEC, 300K-05a; Cell Applications) и первичных ЭК внутренней грудной артерии человека (HITAEC, 308K-05a; Cell Applications). Эксперименты на различных линиях ЭК проводили строго параллельно для повышения воспроизводимости и достоверности результатов. Согласно информации поставщика, все указанные линии первичных ЭК подвергнуты криоконсервации на втором пассаже (500,000 клеток в базальной среде Endothelial Cell Basal Medium (210-500, Cell Applications) или MesoEndo Cell Basal Medium (212K-500, Cell Applications), содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки и 10% диметилсульфоксида. Для проведения экспериментов ЭК размораживали и культивировали во флаконах T-75 (90076, Techno Plastic Products, Швейцария) согласно рекомендациям производителя в среде для роста клеток Human MesoEndo Growth Medium (212–500, Cell Applications). Визуальный анализ морфологических свойств и функционального состояния клеточных культур проводили при помощи фазово-контрастной микроскопии. Пересев производили по достижении 80% конфлюэнтности, после двух пассажей ожидали заполнения культурального пластика ЭК до конфлюэнтности, отмывали клетки в ледяном фосфатно-солевом буфере (pH 7,4, 10010023, Thermo Fisher Scientific, США)

и лизировали тризолом (15596018, Thermo Fisher Scientific) для выделения РНК либо RIPA-буфером (89901, Thermo Fisher Scientific) с коктейлем ингибиторов протеаз и фосфатаз (78444, Thermo Fisher Scientific) для выделения белка в соответствии с инструкциями производителя. Для флуоресцентного окрашивания ЭК дополнительно рассеивали в 8-луночные культуральные камеры для конфокальной микроскопии (80841, Ibi, Германия). Все эксперименты с ЭК проводили в стерильных условиях при 37 °С, поддержании атмосферы 95% воздуха: 5% CO₂ и высокой влажности (MCO-18AIC, Sanyo, Япония).

Количественный анализ и контроль качества выделенной РНК проводили с использованием спектрофлуориметра Qubit 4 (Q33238, Thermo Fisher Scientific) и наборов Qubit RNA BR (Q10210, Thermo Fisher Scientific), Qubit RNA IQ (Q33222, Thermo Fisher Scientific), стандартов для калибровки Qubit RNA IQ (Q33235, Thermo Fisher Scientific) и пробирок Qubit (Q32856, Thermo Fisher Scientific) в соответствии с протоколами производителя. Количественный анализ общего белка проводили с использованием набора BCA Protein Assay Kit (23227, Thermo Fisher Scientific) и микропланшетного спектрофотометра Multiskan Sky (Thermo Fisher Scientific) в соответствии с протоколами производителя.

Обратную транскрипцию выделенной РНК выполняли с использованием набора High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (4368814, Thermo Fisher Scientific). Измерение генной экспрессии проводили при помощи ОТ-кПЦР с использованием самостоятельно разработанных праймеров (500 нмоль/л каждый, «Евроген», табл. 1), кДНК (20 нг) и мастер-микса PowerUp SYBR Green (A25778, Thermo Fisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя для T_m ≥60 °С (стандартные настройки амплификатора). Для каждой биологической повторности при измерении уровня генной

Таблица 1. Последовательности праймеров для ОТ-кПЦР

Table 1. Primer sequences for reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction

Ген / Gene	Форвард-праймер / Forward primer	Реверс-праймер / Reverse primer
<i>Маркеры и транскрипционные факторы эндотелиальной дифференцировки / Markers and transcription factors of endothelial lineage</i>		
PECAM1	5'-TGGCGCATGCCTGTAGTA-3'	5'-TCCGTTTCCTGGGTTCAA-3'
CDH5	5'-AAGCGTGAGTCGCAAGAATG-3'	5'-TCTCCAGGTTTTCGCCAGTG-3'
VWF	5'-CCTTGACCTCGACCCTTATG-3'	5'-GATGCCCGTTACACCACT-3'
ERG	5'-CCCGAGGGACATGAGAGAAGAG-3'	5'-ACGGCTTTAGTTGCCCTTGG-3'
<i>Маркеры и транскрипционные факторы общесосудистой дифференцировки / Markers and transcription factors of vascular specification</i>		
HES1	5'-AGATAGCTCGCGGCATTCCAAG-3'	5'-ACTTCCCAGCACACTTGGGT-3'
HEY1	5'-GCCGACGAGACCGGATCAAT-3'	5'-GGCGTGCGCGTCAAAGTAA-3'
HEY2	5'-ACCTCCGAGAGCGACATGGA-3'	5'-CGATCCCGACGCCTTTTCTC-3'
NRP1	5'-ATTTGGAGGACAGAGACTGCAA-3'	5'-CAACAGGAGGAGGGGCTATC-3'

Маркеры и транскрипционные факторы венозно-лимфатической дифференцировки / Markers and transcription factors of venous and lymphatic commitment

NR2F2	5'-AGAGCAAGTGGAGAAGCTCAAG-3'	5'-TACATCAGAGAGACCACAGGCA-3'
PROX1	5'-CCCGTTATCCCAGCTCCAAT-3'	5'-GTTGATGGCTTGACGTGCGTA-3'
LYVE1	5'-TGAAGGGGTAGGCACGATGG-3'	5'-GCATGACACCTGGATGGAAAGC-3'
FLT4	5'-TGTGGTCTTTGGGGTGCTT-3'	5'-CCCTCATCCTTGTGCCGTCT-3'
NRP2	5'-CTCGGCTTTTGCAGGTGAGAAT-3'	5'-TGCTCCAGTCCACCTCGTAT-3'
<i>Синтез монооксида азота (NO) / Nitric oxide synthesis</i>		
NOS3	5'-GTGATGGCGAAGCGAGTGAAG-3'	5'-CCGAGCCCGAACACACAGAAC-3'
<i>Провоспалительная активация эндотелия / Endothelial activation</i>		
VCAM1	5'-CGTCTTGGTCAGCCCTTCCT-3'	5'-ACATTCATATACTCCCGCATCCTTC-3'
ICAM1	5'-TTGGGCATAGAGACCCCGTT-3'	5'-GCACATTGCTCAGTTCATACACC-3'
SELE	5'-GCACAGCCTTGTCCAACC-3'	5'-ACCTACCAAACCCTTCG-3'
SELP	5'-ATGGGTGGGAACCAAAAGG-3'	5'-GGCTGACGGACTCTTGATGTAT-3'
IL6	5'-GGCACTGGCAGAAAACAACC-3'	5'-GCAAGTCTCCTCATTGAATCC-3'
CXCL8	5'-CAGAGACAGCAGAGCACAC-3'	5'-AGTTCCTTAGCACTCCTTGGC-3'
CCL2	5'-TTCTGTGCCTGCTGCTCATAG-3'	5'-AGGTGACTGGGCATTGATTG-3'
CXCL1	5'-GCTTGCCCAATCCTGCATCC-3'	5'-ACAATCCAGGTGGCCTCTGC-3'
MIF	5'-GGTGTCCGAGAAGTCAGGCA-3'	5'-GGGGCACGTTGGTGTTTACG-3'
<i>Нарушения эндотелиальной механотрансдукции / Impairment of endothelial mechanotransduction</i>		
KLF2	5'-CAGCACTGGTCTGGTTGCTTG-3'	5'-ACCCACTGCACACGATGCTT-3'
KLF4	5'-GAAAAGGACCGCCACCCACA-3'	5'-AGCGGGCGAATTCATCCA-3'
NFE2L2	5'-GCACATCCAGTCAGAAACCAGT-3'	5'-ACTGAAACGTAGCCGAAGAAAC-3'
<i>Развитие эндотелиально-мезенхимального перехода / Endothelial-to-mesenchymal transition</i>		
SNAI1	5'-CAGACCCACTCAGATGTCAAGAA-3'	5'-GGGCAGGTATGGAGAGGAAGA-3'
SNAI2	5'-ACTCCGAAGCCAAATGACAA-3'	5'-CTCTCTCTGTGGGTGTGTGT-3'
TWIST1	5'-GTCCGCAGTCTTACGAGGAG-3'	5'-GCTTGAGGGTCTGAATCTTGCT-3'
ZEB1	5'-GATGATGAATGCGAGTCAGATGC-3'	5'-ACAGCAGTGTCTTGTGTGTGT-3'
<i>Эндотелиальное звено гемостаза / Endothelial haemostasis</i>		
SERPINE1	5'-CGCCGCCTCTCCACAAATC-3'	5'-AGGGCAGTTCAGGATGTCG-3'
PLAU	5'-CCTGGGTCGCTCAAGGCTTA-3'	5'-CACACCTGCCCTCCTTGGA-3'
PLAT	5'-TGGAGCAGTCTTCGTTTCGC-3'	5'-CCATGACTGATGTTGCTGGTA-3'
<i>Маркеры клеток мезенхимального ряда / Markers of mesenchymal specification</i>		
CDH2	5'-GCTTCTGGTAAAATCGCATT-3'	5'-AGTCTCTCTTCTGCCTTTGTAG-3'
VIM	5'-CGCCAGATGCGTAAAATGG-3'	5'-ACCAGAGGGAGTGAATCCAGA-3'
FAP	5'-TCAACTGTGATGGCAAGAGCA-3'	5'-TAGGAAGTGGGTCATGTGGGT-3'
S100A4	5'-GCCCTGGATGTGATGGTGT-3'	5'-TCGTTGTCCCTGTTGCTGTC-3'
<i>Маркеры сосудистой гладкомышечной дифференцировки / Markers of vascular smooth muscle cell lineage</i>		
ACTA2	5'-GTGTTGCCCTGAAGAGCAT-3'	5'-GCTGGGACATTGAAAGTCTCA-3'
SMTN	5'-GGGATCGTGTCCACAAGTTCA-3'	5'-GCTACTCCTCGTTGCTCCTT-3'
MYH11	5'-GGTCACGGTTGGGAAAGATGA-3'	5'-GGGCAGGTGTTTATAGGGGTT-3'
<i>Компоненты внеклеточного матрикса / Extracellular matrix components</i>		
COL1A1	5'-GTCACCCACCGACCAAGAAACC-3'	5'-AAGTCCAGGCTGTCCAGGGATG-3'
COL1A2	5'-CCCCTGGTATGACTGGTTTCCC-3'	5'-GTCACCACGAGGACCACGAA-3'
<i>Компоненты базальной мембраны / Basement membrane components</i>		
COL4A1	5'-GGACTACCTGGAACAAAAGGG-3'	5'-GCCAAGTATCTCACCTGGATCA-3'
COL4A2	5'-CAGGTTTTCCGGGACTCCGT-3'	5'-AAGGGTGTGGCCTCTCCTG-3'
<i>Гены «домашнего хозяйства» / Housekeeping genes</i>		
ACTB	5'-CATCGAGCACGGCATCGTCA-3'	5'-TAGCACAGCCTGGACAGCAAC-3'
GAPDH	5'-AGCCACATCGCTCAGACAC-3'	5'-GCCCAATACGACCAAAATCC-3'
B2M	5'-TCCATCCGACATTGAAGTTG-3'	5'-CGGCAGGCATACTCATCTT-3'

экспрессии выполняли три технических повторности. Реакцию считали успешно проведенной при эффективности 90–105% и $R2 \geq 0,98$. Количественный анализ уровней мРНК в лизате ЭК (*PECAM1*, *CDH5*, *VWF*, *NRP1*, *ERG*, *HES1*, *HEY1*, *HEY2*, *NR2F2*, *PROX1*, *LYVE1*, *FLT4*, *NRP2*, *NOS3*, *VCAM1*, *ICAM1*, *SELE*, *SELP*, *IL6*, *CXCL8*, *CCL2*, *CXCL1*, *MIF*, *KLF2*, *KLF4*, *NFE2L2*, *SNAI1*, *SNAI2*, *TWIST1*, *ZEB1*, *SERPINE1*, *PLAU*, *PLAT*, *CDH2*, *VIM*, *FAP*, *S100A4*, *ACTA2*, *SMTN*, *MYH11*, *COL1A1*, *COL1A2*, *COL4A1*, *COL4A2*) проводили посредством сравнения ΔCt . Относительные уровни транскриптов (ΔCt) пересчитывали относительно экспрессии референсных генов (*ACTB*, *GAPDH*, *B2M*).

Измерение экспрессии белковых молекул выполняли посредством иммуноблоттинга. Одинаковые количества белка (25 мкг на образец) смешивали с буфером на основе додецилсульфата лития NuPAGE (NP0007, Thermo Fisher Scientific) в соотношении 4:1 и восстановителем NuPAGE (NP0009, Thermo Fisher Scientific) в соотношении 10:1, денатурировали при 99 °C в течение 5 минут и далее загружали на 1,5 мм гель NuPAGE 4–12% Bis-Tris ((NP0335BOX, Thermo Fisher Scientific). В качестве маркера молекулярных масс использовали смесь белковых стандартов Novex Sharp Pre-Stained (LC5800, Thermo Fisher Scientific) и MagicMark XP Western в соотношении 1:1 (LC5602, Thermo Fisher Scientific). Белки разделяли путем электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS-PAGE) при напряжении 150 В в течение 2 ч с использованием буфера для разделения белков NuPAGE MES SDS (NP0002, Thermo Fisher Scientific), антиоксиданта NuPAGE (NP0005, Thermo Fisher Scientific) и камеры для вертикального электрофореза XCell SureLock Mini-Cell (EI0001, Thermo Fisher Scientific). Перенос белка выполняли с помощью мембран из поливинилидендифторида (PVDF) (IB24001, Thermo Fisher Scientific) и прибора для сухого переноса iBlot 2 (Thermo Fisher Scientific) в соответствии с протоколом производителя в стандартном режиме для белков с молекулярной массой 30–150 кДа (P0 – 20 В в течение одной минуты, 23 В в течение 4 минут и 25 В в течение 2 минут). Мембраны далее инкубировали в растворе iBind Flex (SLF2020, Solution Kit Thermo Fisher Scientific) в течение часа для предотвращения неспецифического связывания.

Блоты анализировали с использованием: 1) антител кролика к маркерам эндотелиальной дифференцировки CD31 (ab182981, 1:2000, Abcam, Великобритания), VE-кадгерину (2500, 1:1000, Cell Signaling Technology, США) и NRP1 (ab81321, 1:200, Abcam), транскрипционным факторам эндотелиальной дифференцировки ERG (ab92513, 1:200, Abcam), HES1 (ab108937, 1:200, Abcam), HEY1 (ab154077, 1:200, Abcam) и HEY2 (ab221931,

1:200, Abcam), маркерам и транскрипционным факторам венозно-лимфатической дифференцировки PROX1 (ab199359, 1:200, Abcam), LYVE1 (ab14917, 1:200, Abcam), VEGFR3 (ab27278, 1:200, Abcam) и NRP2 (ab185710, 1:200, Abcam), молекулам адгезии лейкоцитов к ЭК VCAM1 (ab134047, 1:500, Abcam), ICAM1 (67836, 1:500, Abcam) и E-селектину (ab18981, 1:100, Abcam), механочувствительным транскрипционным факторам KLF4 (ab215036, 1:200, Abcam) и NRF2 (ab62352, 1:200, Abcam), транскрипционным факторам ЭндомТ Snail и Slug (ab180714, 1:200, Abcam); 2) антител мыши к транскрипционному фактору венозно-лимфатической дифференцировки NR2F2 (ab41859, 1:200, Abcam) и транскрипционному фактору эндотелиально-мезенхимального перехода TWIST1 (sc-81417, 1:200, Santa Cruz Biotechnology, США); 3) антител козла к ядерному белку «домашнего хозяйства» YY1 (контроль загрузки, AF3784, 1:200, R&D Systems, США). Конъюгированные с пероксидазой хрена вторичные антитела козла против кролика (7074, Cell Signaling Technology), козла против мыши (AP130P, Sigma-Aldrich, США) и осла против козла (ab205723, Abcam) применяли в разведении 1:200, 1:1000 и 1:400 соответственно. Инкубирование с антителами выполняли с жидкостью iBind Flex (SLF2020, Solution Kit Thermo Fisher Scientific), карточек iBind Flex (SLF2010, Thermo Fisher Scientific) и прибора iBind Flex Western Device (SLF2000, Thermo Fisher Scientific) в течение 3 ч в соответствии с протоколами производителя. Хемилюминесцентную детекцию проводили с использованием субстрата SuperSignal West Pico PLUS (34580, Thermo Fisher Scientific) и цифрового сканера блотов C-DiGit (LI-COR Biosciences) в высокочувствительном режиме (12-минутное сканирование).

Для выполнения флуоресцентного окрашивания монослоя ЭК в 8-луночных культуральных камерах для конфокальной микроскопии (80841, Ibi) клетки фиксировали 4% параформальдегидом (P6148, Sigma-Aldrich), далее пермеабелизировали 0,1% раствором Triton X-100 (X100, Sigma-Aldrich) в течение 10 мин и производили блокировку неспецифического связывания в 1% солевом растворе бычьего сывороточного альбумина (A2153, Sigma-Aldrich) на фосфатно-солевом буфере (pH 7,4, P4417, Sigma), в течение часа. Затем клеточные культуры инкубировали с первичными антителами кролика и мыши при 4° C в течение 18 ч в сочетаниях, представленных в табл. 2. Сочетанную оценку эндотелиального и мезенхимального фенотипов проводили посредством параллельного окрашивания на: 1) CD31 (ab9498, 1:500, Abcam) и альфа-актин гладких мышц (α -SMA, ab5694, 1:250); 2) VE-кадгерин (2500, 1:250, Cell Signaling Technology) и тяжелые цепи миозина гладких мышц

(SM-MHC, ab683, 1:250, Abcam); 3) транскрипционный фактор ERG и смузелин (ab8969, 1:100, Abcam); 4) фактор фон Виллебранда (vWF, ab6994, 1:200, Abcam) и основной компонент межклеточного матрикса коллаген I типа (ab6308, Abcam, 1:100). Инкубацию с вторичными преадсорбированными антителами, конъюгированными с флюорофорами Alexa Fluor 488 (ab150061) и Alexa Fluor 555 (ab150110) и разведенными в соотношении 1:500, проводили в течение часа во влажном закрытом коробе при комнатной температуре. В качестве отрицательного контроля использовали вторичные антитела без окрашивания первичными антителами. Между всеми этапами, за исключением промежутка между блокировкой неспецифического связывания и инкубацией с первичными антителами, трижды выполняли промывку фосфатно-солевым буфером. Ядра контрастировали 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI) в течение 30 мин при комнатной температуре (10 мкг/мл, D9542, Sigma-Aldrich). Покровные стекла монтировали с помощью среды ProLong Gold Antifade (P36934, Thermo Fisher Scientific). Визуализацию срезов и анализ результатов иммунофлюоресцентного окрашивания проводили методом конфокальной микроскопии (LSM 700, Carl Zeiss, Германия).

Результаты

Всего проведено две серии экспериментов: первая серия в декабре 2020 г., вторая – в ноябре 2021 г. HUVEC, проанализированные в декабре 2020 г., имели характерную для ЭК вытянутую, продолговатую форму (так называемая картина «булыжной мостовой») и относительно небольшую размерность (рис. 1, A), сохраняя данные признаки на протяжении пассаживания и не обладая существенными отличиями в этом отношении от артериальных ЭК (рис. 1, B). По завершении соответствующих экспериментов (не относящихся к предмету данной статьи и поэтому не описанных в «Материалах и методах») ЭК заморожены и далее разморожены в ноябре 2021 г. В то же время после размораживания для другой серии экспериментов в ноябре 2021 г. в процессе культивирования при фазово-микроскопическом контроле обнаружена спонтанная и резкая смена вышеуказанного эндотелиального морфотипа на мезенхимальный, характеризующаяся выраженным удлинением формы

до веретеновидной (рис. 1, C), при этом одновременно культивируемые артериальные ЭК сохраняли вышеописанный эндотелиальный морфотип (рис. 1, D).

Было решено провести комплексный анализ данного феномена с использованием методов полуквантитативной оценки генной и белковой экспрессии, а также иммунофенотипирование с конфокальной микроскопией. Измерение генной экспрессии методом ОТ-кПЦР (табл. 3) показало, что HUVEC из первой серии экспериментов (с эндотелиальным морфотипом) имели классический профиль экспрессии генов эндотелиальных маркеров (*PECAM1*, *CDH5*, *VWF*, *ERG*) и общесосудистых маркеров (*HES1*, *HEY1*, *NRP1*), сопоставимый с первичными ЭК коронарной и внутренней грудной артерии. Следует отметить распространенное в литературе мнение о том, что ассоциированные с сигнальным путем Notch транскрипционные факторы *HES1* и *HEY1* считаются специфичными маркерами артериальной дифференцировки, что не является верным для ЭК человека во взрослом возрасте. Кроме того, экспрессия генов транскрипционных факторов (*NR2F2*, *PROX1*) и маркеров (*LYVE1*, *FLT4*) венозно-лимфатической дифференцировки

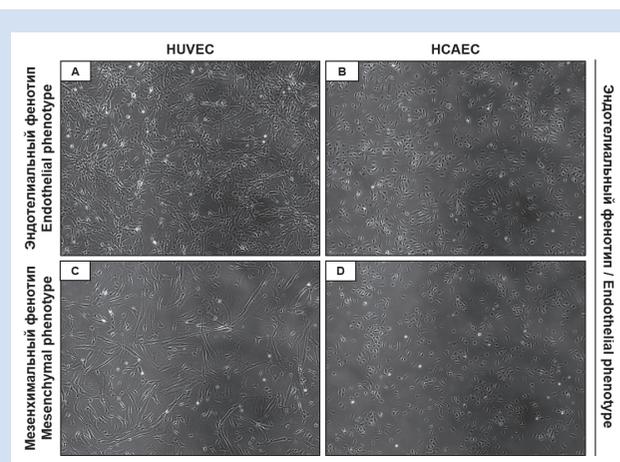


Рисунок 1. Фазово-контрастная микроскопия HUVEC и HCAEC в различных сериях экспериментов: A – HUVEC эндотелиального фенотипа (эксперимент 2020 г.); B – HCAEC эндотелиального фенотипа (эксперимент 2020 г.); C – HUVEC мезенхимального фенотипа (эксперимент 2021 г.); D – HCAEC эндотелиального фенотипа (эксперимент 2021 г.)
Figure 1. Phase contrast microscopy of HUVEC and HCAEC in different experimental series: A – HUVEC, endothelial appearance (2020); B – HCAEC, endothelial appearance (2020). C – HUVEC, mesenchymal appearance (2021). D – HCAEC, endothelial appearance (2021)

Таблица 2. Схема иммунофлюоресцентного окрашивания для иммунофенотипирования эндотелиальных клеток
Table 2. Immunofluorescence stainings for the immunophenotyping of endothelial cells

CD31 (ab9498) – Ms (1:500) α -SMA (ab5694) – Rb (1:250)	ERG (ab92513) – Rb (1:50) Smoothelin (ab8969) – Ms (1:100)	vWF (ab6994) – Rb (1:200) COL I (ab6308) – Ms (1:100)
VE-cadherin (2500) – Rb (1:250) SM-MHC (ab683) – Ms (1:250)	Snail + Slug (ab180714) – Rb (1:100) Twist1 (sc-81417) – Ms (1:50)	Dnk anti-Rb 488 (ab150061), 1:500 Dnk anti-Ms 555 (ab150110), 1:500

Примечание: каждая ячейка таблицы отражает одну лунку культурального планшета. Rb – антитела кроличьего происхождения (rabbit); Ms – антитела мышинного происхождения (mouse).
Note: each cell within the table reflects one well of cell culture plate. Rb and Ms – rabbit and mouse antibodies, respectively.

также существенно не отличалась между различными линиями ЭК (при этом высокие значения экспрессии демонстрировал лишь ген ключевого транскрипционного фактора венозной дифференцировки *NR2F2*). Функциональное состояние венозных ЭК не демонстрировало существенных отличий от артериальных, хотя венозные ЭК и характеризовались сниженной экспрессией нескольких провоспалительных генов (*VCAM1*, *SELP*, *CXCL8*, *CXCL1*), не имея при этом однозначно гиперэкспрессированных генов провоспалительных молекул. Экспрессия транскрипционных факторов эндотелиально-мезенхимального перехода, маркеров клеток мезенхимального ряда, маркеров сосудистой гладкомышечной дифференцировки и компонентов внеклеточного матрикса в венозных ЭК находилась на чрезвычайно низком уровне (за исключением гена виментина и, возможно, гена транскрипционного фактора *ZEB1*) и также значимо не отличалась от артериальных ЭК. Полученные результаты свидетельствовали в пользу классического эндотелиального фенотипа HUVEC и их незначительных функциональных отличиях от первичных артериальных ЭК, без какого-либо специфического маркера.

Оценка генной экспрессии HUVEC из второй серии экспериментов (с мезенхимальным морфотипом) показала существенное отличие профиля их транскриптов как от параллельно культивируемых HCAEC и HITAEC, так и от HUVEC из первой серии экспериментов (с эндотелиальным морфотипом). В частности, HUVEC с мезенхимальным морфотипом характеризовались практически полной потерей экспрессии генов маркеров эндотелиального фенотипа *PECAM1*, *CDH5* и *VWF*, а также гена эндотелиального транскрипционного фактора *ERG* на фоне многократного повышения экспрессии генов транскрипционных факторов эндотелиально-мезенхимального перехода *SNAI2* и *TWIST1*

в сравнении с артериальными ЭК и с HUVEC эндотелиального морфотипа. В соответствии с этим в HUVEC мезенхимального морфотипа наблюдалось выраженное повышение экспрессии генов мезенхимальных маркеров *FAP* и *SI00A4*, а также гена сосудистого гладкомышечного маркера *ACTA2* (кодирующего альфа-актин гладких мышц). Помимо этого, в данных клетках также зарегистрировано повышение экспрессии гена *VIM*, кодирующего цитоскелетный белок клеток мезенхимального ряда виментин, однако стоит отметить высокую базовую экспрессию этого гена в ЭК и обоснованные сомнения в отношении его специфичности как специфического мезенхимального маркера. Необходимо подчеркнуть отсутствие повышения экспрессии в HUVEC мезенхимального морфотипа гена *CDH2*, кодирующего N-кадгерин, который зачастую упоминается в литературе как специфичный мезенхимальный белок и маркер эндотелиально-мезенхимального перехода, а также отсутствие повышения экспрессии генов иных маркеров сосудистого гладкомышечного фенотипа – *SMTN* и *MYH11*. Функциональная значимость эндотелиально-мезенхимального перехода в HUVEC подтверждена повышением экспрессии генов *COL1A1* и *COL1A2*, кодирующих различные субъединицы основного белка внеклеточного матрикса коллагена I типа, при этом экспрессии генов *COL4A1* и *COL4A2*, кодирующих субъединицы основного белка базальной мембраны коллагена IV типа, не выявлено.

По аналогии с первой серией экспериментов экспрессия генов транскрипционных факторов и маркеров венозно-лимфатической дифференцировки также не различалась между различными линиями ЭК (а относительно высоким уровнем экспрессии все так же характеризовался лишь ген транскрипционного фактора венозной дифференцировки *NR2F2*). В то же время обнаружено существенное снижение активности транскрипции генов

Таблица 3. Измерение генной экспрессии в первичных эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC) в различном функциональном состоянии по сравнению с положительным контролем (первичные эндотелиальные клетки коронарной артерии человека (HCAEC) и внутренней грудной артерии человека (HITAEC)) методом ОТ-кПЦР. Значения Δ Ct после нормализации на экспрессию генов «домашнего хозяйства» (*ACTB*, *GAPDH*, *B2M*)

Table 3. Measurement of the gene expression in primary human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) optionally undergoing EndoMT as compared to the positive control (primary human coronary artery endothelial cells and primary human internal thoracic artery endothelial cells) by means of reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction. Δ Ct values upon the normalisation by housekeeping genes (*ACTB*, *GAPDH*, *B2M*)

Класс молекул / Molecules	Ген / Gene	HCAEC	HITAEC	HUVEC	HCAEC	HITAEC	HUVEC
		Эксперимент № 1 (HUVEC в естественном эндотелиальном состоянии) / Experiment No. 1 (HUVEC of conventional phenotype)			Эксперимент № 2 (HUVEC в состоянии эндотелиально-мезенхимального перехода) / Experiment No. 2 (HUVEC undergoing EndoMT)		
Маркеры и транскрипционные факторы эндотелиальной дифференцировки / Markers and transcription factors of endothelial lineage	<i>PECAM1</i>	0,1220	0,1965	0,1292	1,2842	0,7204	0,0053
	<i>CDH5</i>	0,4247	0,5115	0,3053	0,5351	0,6237	0,0020
	<i>VWF</i>	0,1397	0,4895	0,1756	0,1884	0,6831	0,0035
	<i>ERG</i>	0,3770	0,1966	0,2447	0,1811	0,3351	0,002

Маркеры и транскрипционные факторы общесосудистой дифференцировки / Markers and transcriptional factors of vascular specification	<i>HES1</i>	0,0301	0,0295	0,0243	0,0112	0,0171	0,0005
	<i>HEY1</i>	0,0021	0,0050	0,0016	0,0005	0,0356	–
	<i>HEY2</i>	0,0053	0,0003	0,0001	0,0014	–	–
	<i>NRP1</i>	0,4580	0,4196	0,3691	0,3390	0,0848	0,6487
Маркеры и транскрипционные факторы венозно-лимфатической дифференцировки / Markers and transcription factors of venous and lymphatic commitment	<i>NR2F2</i>	0,2462	0,1627	0,2752	0,0617	0,0328	0,0654
	<i>PROX1</i>	0,0007	0,0130	0,0036	0,0002	0,0031	0,0004
	<i>LYVE1</i>	0,0016	0,0231	0,0166	0,0005	0,0527	0,0004
	<i>FLT4</i>	0,0025	0,0304	0,0099	0,0015	0,0342	0,0204
	<i>NRP2</i>	0,0036	0,0086	0,0036	0,0014	0,0099	0,0085
Синтез монооксида азота (NO) / Nitric oxide synthesis	<i>NOS3</i>	0,0066	0,0020	0,0015	0,0003	0,0082	0,0009
Рецепторы адгезии лейкоцитов к эндотелию / Endothelial receptors to leukocytes	<i>VCAM1</i>	0,0015	0,0098	0,0002	0,0007	0,0004	0,0003
	<i>ICAM1</i>	0,0050	0,0407	0,0115	0,0117	0,4316	0,0106
	<i>SELE</i>	0,0011	0,0481	0,0038	0,0017	0,1006	0,0002
	<i>SELP</i>	0,0025	0,0044	0,0001	0,0047	0,0003	0,0002
Эндотелиальные провоспалительные цитокины / Endothelial pro-inflammatory cytokines	<i>IL6</i>	0,0029	0,0007	0,0031	0,0033	0,0016	0,0011
	<i>CXCL8</i>	0,0701	0,0557	0,0219	0,0499	0,3480	0,0541
	<i>CCL2</i>	0,0279	0,2563	0,1098	0,1543	2,8119	0,0031
	<i>CXCL1</i>	0,0763	0,0651	0,0292	0,0925	0,1213	0,1106
	<i>MIF</i>	0,2152	0,0812	0,2155	0,0980	0,1547	1,1136
Эндотелиальное звено гемостаза / Endothelial haemostasis	<i>SERPINE1</i>	3,6637	2,1609	3,6921	1,5035	4,4012	4,1249
	<i>PLAU</i>	0,0028	0,0010	0,0015	0,0047	0,0040	0,0005
	<i>PLAT</i>	0,0120	0,0032	0,0041	0,0018	0,0025	0,1317
Транскрипционные факторы эндотелиальной механотрансдукции / Transcription factors of endothelial mechanotransduction	<i>KLF2</i>	0,0018	0,0004	0,0032	0,0007	0,0012	0,0011
	<i>KLF4</i>	0,0010	0,0005	0,0008	0,0014	0,0005	0,0167
	<i>NFE2L2</i>	0,0866	0,0523	0,0860	0,0188	0,0193	0,1436
Транскрипционные факторы эндотелиально-мезенхимального перехода / Transcription factors of endothelial-to-mesenchymal transition	<i>SNAI1</i>	0,0071	0,0121	0,0110	0,0190	0,0203	0,0055
	<i>SNAI2</i>	0,0002	0,0001	0,0022	0,0225	0,0013	0,5898
	<i>TWIST1</i>	0,0004	0,00001	0,0001	0,0001	0,0002	0,0883
	<i>ZEB1</i>	0,0350	0,0343	0,0503	0,0224	0,0213	0,0420
Маркеры клеток мезенхимального ряда / Markers of mesenchymal specification	<i>CDH2</i>	0,0108	0,0028	0,0289	0,0721	0,0010	0,0151
	<i>VIM</i>	11,3684	2,9464	2,4013	2,8573	5,3552	15,1165
	<i>FAP</i>	0,00018	0,000019	0,000022	0,0008	–	0,0260
	<i>S100A4</i>	0,0005	0,00054	0,0006	0,00067	0,0027	0,0671
Маркеры гладкомышечной дифференцировки / Markers of vascular smooth muscle cell lineage	<i>ACTA2</i>	0,0078	0,0016	0,0030	0,0028	0,0020	0,1090
	<i>SMTN</i>	0,0035	0,0016	0,0015	0,00088	0,0032	0,0080
	<i>MYH11</i>	0,00025	0,00013	0,000033	–	–	0,000012
Компоненты внеклеточного матрикса / Extracellular matrix components	<i>COL1A1</i>	0,0008	0,000041	0,00152	0,0001	0,0001	0,9703
	<i>COL1A2</i>	0,0018	0,00034	0,00228	0,000082	0,0024	2,6371
Компоненты базальной мембраны / Basement membrane components	<i>COL4A1</i>	0,1201	0,1460	0,0188	0,0243	0,3731	0,1190
	<i>COL4A2</i>	0,0007	0,0072	0,0008	0,0001	0,0130	–

общесосудистой дифференцировки *HES1* и *HEY1* (при этом транскрипция гена рецепторного убиквитарного белка сосудистых клеток *NRP1* не снижалась). Не выявлено существенных различий в экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы (*NOS3*) и генов, ответственных за провоспалительную активацию эндотелия, хотя в отношении экспрессии последних в HUVEC мезенхимального морфотипа наблюдался некоторый сдвиг, характеризовавшийся резким снижением экспрессии гена моноцитарного хемоаттрактантного белка *CCL2* и выраженным повышением экспрессии гена фактора ингибирования миграции макрофагов *MIF*. Кроме того, в HUVEC мезенхимального морфотипа отмечено многократное повышение экспрессии гена тканевого активатора плазминогена *PLAT* (эндотелиальное звено гемостаза) и генов атеропротективных транскрипционных факторов эндотелиальной механотрансдукции *KLF4* и *NFE2L2* – как в сравнении с артериальными ЭК, так и с первой серией экспериментов.

Результаты скрининга генной экспрессии (см. табл. 3) подтверждены при анализе экспрессии соответствующих белков методом иммуноблоттинга (рис. 2). В частности, в лизате HUVEC мезенхимального морфотипа не наблюдалось экспрессии эндотелиальных маркеров CD31/PECAM1 и VE-кадгерина, а также транскрипционного фактора эндотелиальной дифференцировки ERG. Вместе с тем в данных клетках выявлена сохраняемая экспрессия убиквитарного сосудистого транскрипционного фактора *HES1* и убиквитарного сосудистого белка *NRP1*, являющегося корецептором к фактору роста сосудистого эндотелия (VEGF). В соответствии с результатами анализа генной экспрессии, экспрессия рецептора ЭК для лейкоцитов ICAM1 была значительно выше в HITАЕС, что в совокупности с равной загрузкой (отсутствие различий в экспрессии убиквитарного ядерного белка YY1) подтверждает техническую валидность полученных результатов.

С целью визуализации различий между артериальными ЭК (среди культур которых не отмечено случаев эндотелиально-мезенхимального перехода за несколько лет активной работы) HUVEC эндотелиального фенотипа и HUVEC мезенхимального морфотипа проведено иммунофлуоресцентное окрашивание на ряд специфичных маркеров и транскрипционных факторов эндотелиального и мезенхимального фенотипов, эндотелиально-мезенхимального перехода. Сочетанное окрашивание на эндотелиальный маркер CD31/PECAM1 и маркер сосудистых гладкомышечных клеток (также относящихся к клеткам мезенхимального ряда) альфа-актин гладких мышц (α -SMA) показало потерю экспрессии CD31/PECAM1 в HUVEC мезенхимального морфотипа, однако экспрессии

α -SMA также не отмечено (рис. 3, А). По результатам последующих окрашиваний на эндотелиальный белок межклеточных контактов VE-кадгерин (кодируемый геном *CDH5*) и транскрипционный фактор эндотелиальной дифференцировки ERG в сочетании со специфичными маркерами сосудистой гладкомышечной дифференцировки тяжелой цепью миозина гладких мышц (SM-MHC) и смузеллина (smoothelin) не обнаружено данных молекул в HUVEC мезенхимального морфотипа (рис. 3, В, С), что подтверждает окончательную потерю ими эндотелиального фенотипа, при этом не свидетельствуя в пользу сосудистой гладкомышечной дифференцировки. Положительное окрашивание на коллаген I типа продемонстрировало мезенхимальный фенотип спонтанно трансформированных HUVEC и приобретение ими способности к синтезу компонентов внеклеточного матрикса (рис. 3, D). Окрашивание вторичными антителами в отсутствие каких-либо первичных антител подтвердило высокую специфичность иммунофлуоресцентного сигнала (рис. 3, E).

Таким образом, результаты анализа белковой экспрессии различными методами подтвердили результаты анализа генной экспрессии, в совокупности свидетельствуя о: 1) потере эндотелиального фенотипа на уровне как транскрипционных факторов, так и рецепторных маркеров; 2) приобретении основного функционального признака мезенхимального фенотипа – высокой активности синтеза компонентов внеклеточного матрикса. Вероятнее всего, трансдифференцировка HUVEC в процессе эндотелиально-мезенхимального перехода постепенно шла в направлении миофибробластного фенотипа (что подтверждается отсутствием экспрессии

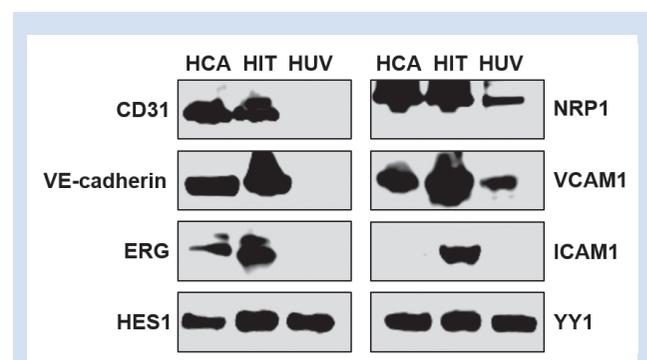


Рисунок 2. Определение экспрессии эндотелиальных маркеров (CD31 и VE-кадгерин), транскрипционного фактора эндотелиальной дифференцировки ERG, транскрипционного фактора (*HES1*) и убиквитарного рецепторного белка (*NRP1*) общесосудистой дифференцировки, рецепторов адгезии эндотелиальных клеток для лейкоцитов (*VCAM1* и *ICAM1*) и ядерного белка «домашнего хозяйства» (*YY1*, контроль загрузки). Иммуноблоттинг

Figure 2. Expression of endothelial markers (CD31 and VE-cadherin), ERG transcription factor (endothelial differentiation), *HES1* transcription factor (vascular differentiation), *NRP1* vascular ubiquitous protein, endothelial receptors for leukocytes (*VCAM1* and *ICAM1*), and nuclear housekeeping protein (*YY1*, loading control). Western blotting

генов двух специфичных сократительных маркеров – SM-МНС и смузелина в сочетании с одновременной высокой экспрессией генов, кодирующих α -SMA и фибробласт-специфичный белок (S100A4), а также активным синтезом коллагена I типа). В дополнение к этому сохранность экспрессии убиквитарных сосудистых маркеров HES1 и NRP1 также позволяет говорить о схожести подвергшихся эндотелиально-мезенхимальному переходу HUVEC с миофибробластами или сосудистыми гладкомышечными клетками синтетического фенотипа внутри неонимты.

Обсуждение

В данной работе рассмотрен случай спонтанного эндотелиально-мезенхимального перехода неясной этиологии, произошедший с HUVEC в процессе рутинного культивирования. Одной из вероятных причин перехода в данном случае может быть прямое культивирование HUVEC на культуральном пластике в отсутствие адгезивного покрытия из коллагена IV типа, фибронектина или ламинина, однако в то же время следует отметить, что первичные артериальные ЭК (НСАЕС и НПАЕС) ни разу не подвергались эндотелиально-мезенхимальному переходу в аналогичных условиях культивирования на протяжении нескольких лет рутинной работы, а в рекомендациях производителя (Cell Applications) по культивированию конкретно данного наименования HUVEC (200К-05f) о необ-

ходимости осуществлять их культивирование на белковой подложке ничего не сказано. Другой причиной может быть некоторое несоответствие рекомендуемой для культивирования данного наименования HUVEC культуральной среды (MesoEndo Growth Medium, 212–500, Cell Applications вместо Endothelial Cell Growth Medium, 211-500 или 213–500, Cell Applications). К сожалению, точный состав данных эндотелиальных сред производитель не раскрывает, хотя с большой долей вероятности они приблизительно соответствуют аналогичным средам EGM-2 (Endothelial Growth Medium-2) и EGM-2MV (Endothelial Growth Medium-2 Microvascular) от компании Lonza, состав которых находится в открытом доступе. Тем не менее данные среды являются принципиально близкими. Среда MesoEndo Growth Medium рекомендована производителем для культивирования ЭК брахиоцефальной, сонной, коронарной, внутренней грудной, подключичной и пупочной артерий, среда Endothelial Cell Growth Medium – для культивирования ЭК аорты, бедренной и легочной артерий, пупочной вены (таким образом, обе среды могут быть использованы для культивирования клеток сосудов различного диаметра). Кроме того, эндотелиальные среды в целом характеризуются взаимозаменяемостью (к примеру, та же среда EGM-2MV рекомендована производителем Lonza для культивирования ЭК аорты, коронарной артерии и более мелких артерий, а личный опыт авторов статьи позволяет утверждать

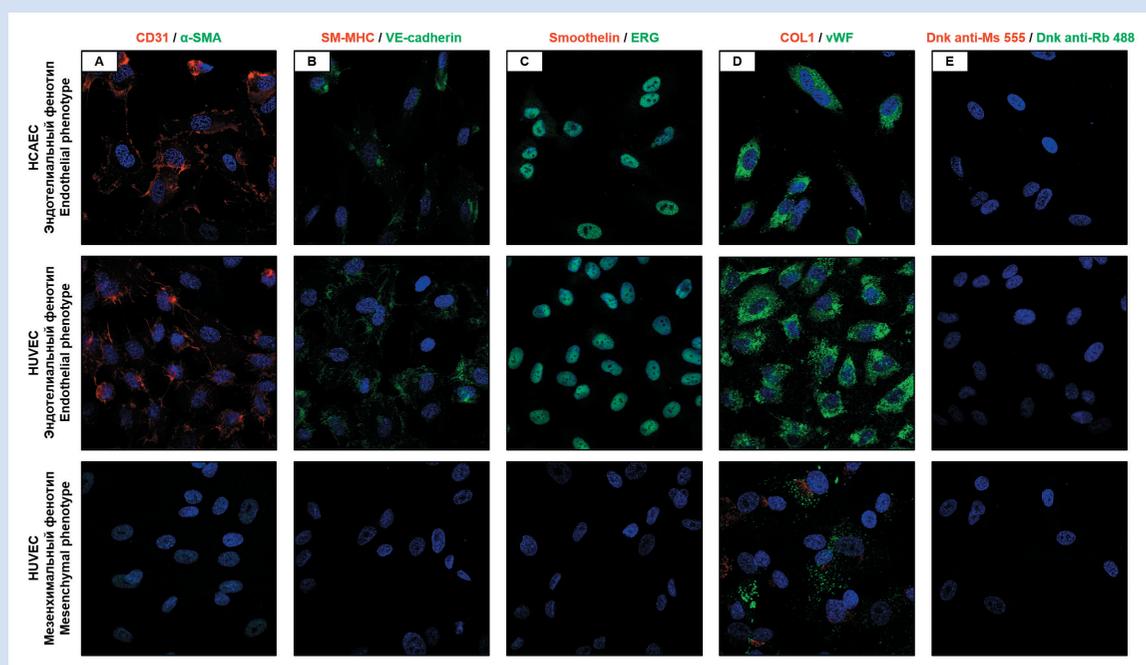


Рисунок 3. Иммунофлуоресцентное окрашивание HCAEC и HUVEC на маркеры эндотелиального и мезенхимального фенотипов: *A* – CD31 и альфа-актин гладких мышц (α -SMA); *B* – VE-кадгерин и тяжелые цепи миозина гладких мышц (SM-МНС); *C* – транскрипционный фактор ERG и смузелин (smoothelin); *D* – фактор фон Виллебранда (vWF) и основной компонент межклеточного матрикса коллаген I типа (COL1); *E* – отрицательный контроль

Figure 3. Immunofluorescence staining of HCAEC and HUVEC for the markers of endothelial and mesenchymal phenotype: *A*, CD31 and alpha smooth muscle actin (α -SMA); *B* – VE-cadherin and smooth muscle myosin heavy chain (SM-MHC); *C* – ERG transcription factor and smoothelin; *D* – von Willebrand factor and major extracellular matrix component type I collagen; *E* – negative control

о возможности использования среды ECM (Endothelial Cell Medium) от компании ScienCell для культивирования клеток от компании Cell Applications. Поэтому с уверенностью говорить о причинах эндотелиально-мезенхимального перехода в данной культуре HUVEC затруднительно.

В экспериментальных условиях эндотелиально-мезенхимальный переход индуцируют при помощи добавления трансформирующего фактора роста (TGF- β) [10–12], неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME в сочетании с ангиотензином II [13, 14], активации сигнального пути Notch [15–17] или путем введения в эксперимент гипоксических условий [18, 19]. В данном случае в культуральную среду не добавляли никаких специфических активаторов или ингибиторов, а состав атмосферы внутри инкубатора поддерживали на стандартном уровне (95% воздуха: 5% CO₂). Несмотря на активное изучение процесса эндотелиально-мезенхимального перехода в англоязычной научной литературе [20–24], практические рекомендации по методологии его определения в культуре в русскоязычной печати до настоящего момента отсутствовали. Учитывая наличие случая явного и спонтанного эндотелиально-мезенхимального перехода, выявленного в процессе рутинного культивирования HUVEC, а также наличие различных линий артериальных ЭК в дополнение к HUVEC и биоматериала (РНК и общий белок) от этой же линии HUVEC на стадии эндотелиального фенотипа, авторы данной работы поставили перед собой задачу разработки алгоритма и анализа применимости конкретных инструментов (в первую очередь праймеров и сочетаний маркеров для иммунофлюоресцентного окрашивания) для детекции эндотелиально-мезенхимального перехода *in vitro*.

Результаты анализа генной экспрессии позволили прийти к нескольким интересным с практической точки зрения выводам. Первым из них стало явное очерчивание набора эндотелиальных маркеров (CD31/PECAM1, CDH5, VWF, ERG), включающих два рецептора (CD31/PECAM1 и VE-кадгерин/

CDH5), запасаемый в тельцах Вайбеля – Паладе цитозольный белок (фактор фон Виллебранда, VWF) и транскрипционный фактор эндотелиальной дифференцировки (ERG). При этом стоит подчеркнуть принципиальную важность дифференцировки специфических эндотелиальных маркеров (CD31/PECAM1, CDH5, VWF, ERG) от общесосудистых, к которым на основании данного исследования целесообразно отнести NRP1 (как убиквитарный рецепторный белок), а также HES1 и HEY1 (транскрипционные факторы сигнального пути Notch). Экспрессии гена транскрипционного фактора *HEY2* при рутинном культивировании первичных артериальных и венозных ЭК не выявлено, что свидетельствует в пользу его преимущественной важности в биологии индивидуального развития в сравнении с физиологией во взрослом возрасте.

Вторым значимым выводом стало выдвинутое нами в параллельно опубликованной в этом номере журнала работе подтверждение отсутствия специфичности маркеров артериальной и венозно-лимфатической дифференцировки во взрослом возрасте. Согласно данным литературы, к маркерам артериальной дифференцировки относят транскрипционные факторы сигнального пути Notch (HES1, HEY1, HEY2), транскрипционный фактор ERG (также регулирующий программу сигнального пути Notch) и NRP1, являющийся корецептором к VEGF, а к маркерам венозно-лимфатической дифференцировки – транскрипционный фактор COUP-TFII (кодируемый геном *NR2F2* и часто рассматриваемый как специфичный транскрипционный фактор венозной дифференцировки), корецептор к фактору роста сосудистого эндотелия NRP2 (также считаемый более специфичным для вен), транскрипционный фактор PROX1 (рассматриваемый как специфичный транскрипционный фактор лимфатической дифференцировки), рецепторный белок VEGFR3 и мембранный белок LYVE1 (также считаемые более специфичными для лимфатических сосудов) [25–27]. Анализ генной экспрессии показал, что практически все гены, кодирующие

Таблица 4. Панель генов для определения эндотелиально-мезенхимального перехода
Table 4. Minimum required markers of endothelial-to-mesenchymal transition

Класс молекул / Molecules	Гены / Genes
Маркеры и транскрипционные факторы эндотелиальной дифференцировки / Markers and transcription factors of endothelial lineage	<i>PECAM1, CDH5, VWF, ERG</i>
Транскрипционные факторы эндотелиально-мезенхимального перехода / Transcription factors of endothelial-to-mesenchymal transition	<i>SNAI2, TWIST1</i>
Маркеры клеток мезенхимального ряда / Markers of mesenchymal lineage	<i>FAP, S100A4</i>
Маркеры сосудистой гладкомышечной дифференцировки / Markers of vascular smooth muscle cell lineage	<i>ACTA2</i>
Компоненты внеклеточного матрикса / Extracellular matrix components	<i>COL1A1, COL1A2</i>

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия.

Note: CHD – coronary heart disease; ICM – ischemic cardiomyopathy; ACE – angiotensin converting enzyme.

указанные молекулы (*HES1*, *HEY1*, *ERG*, *NRP1*, *NRP2*, *NR2F2*, *PROX1*, *FLT4* и *LYVE1*), экспрессируются во всех линиях артериальных клеток без существенных различий в величине экспрессии. Возможно, что специфичные для отдельных направлений эндотелиальной дифференцировки маркеры во взрослом возрасте все же существуют, однако данный вопрос требует сравнительного анализа протеома как культур венозных и артериальных ЭК *in vitro*, так и лизата венозного и артериального эндотелия (что затруднено вследствие высокой вероятности контаминации белками сосудистых гладкомышечных клеток). Ранее нашей группой проведен сравнительный биоинформатический анализ транскриптома HCAEC и HUVEC, однако количество молекул-кандидатов при транскриптомном анализе кратно превышает таковое при анализе протеома. Кроме того, между транскриптами и белками лежит целый ряд этапов модуляции молекулярной экспрессии, включая: 1) регуляцию стабильности мРНК (скорости ее деградации), в том числе механизм микроРНК; 2) экспорт мРНК из ядра в цитоплазму; 3) посттранскрипционное редактирование РНК (замену одних нуклеозидов на другие) и эпитранскриптомные модификации РНК (функционально значимые модификации РНК без замены нуклеозидов); 4) регуляцию стадий самого процесса трансляции (инициации, элонгации и терминации) [28]. Такая многоэтапность (причем каждый этап также подвергается тщательному контролю) регуляции экспрессии молекул между транскриптами и белками неизбежно приводит к сокращению числа молекул-кандидатов и обогащению их патофизиологической значимости (поскольку в конечном счете центральной сигнальной молекулой является белок, а не РНК) при анализе протеома в сравнении с анализом транскриптома.

Третьим выводом стало отсутствие явно выраженной провоспалительной активации при эндотелиально-мезенхимальном переходе, которое часто описывается в литературе [1–5, 20–24]. Анализ рецепторов ЭК для лейкоцитов (в первую очередь VCAM1 и ICAM1) не выявил повышения их экспрессии как на генном, так и белковом уровнях при эндотелиально-мезенхимальном переходе в HUVEC. Аналогичные результаты получены при сравнении экспрессии генов основных эндотелиальных провоспалительных цитокинов (*IL6*, *CXCL8*, *CCL2*, *CXCL1*, *MIF*); хотя HUVEC в состоянии эндотелиально-мезенхимального перехода характеризовались сниженным уровнем экспрессии гена *CCL2* и повышенным уровнем экспрессии гена *MIF* в сравнении как с HUVEC вне данного перехода, так и параллельно культивируемыми артериальными ЭК, такой сдвиг сложно однозначно назвать провоспалительным. Безусловно, эндотелиально-мезенхимальный переход имеет значимые

функциональные последствия (о которых пойдет речь ниже), однако данный эксперимент не позволяет отнести к ним провоспалительную активацию подвергшихся переходу клеток. Результаты в отношении эндотелиального звена гемостаза и транскрипционных факторов механотрансдукции не вполне однозначны (скорее, свидетельствуют об антитромботическом и антиатерогенном фенотипах подвергшихся эндотелиально-мезенхимальному переходу клеток), однако основаны исключительно на данных анализа генной экспрессии и поэтому не обладают достаточной доказательностью.

Более важным является идентификация конкретных транскрипционных факторов, ответственных за эндотелиально-мезенхимальный переход в ЭК. Всего в литературе выделяют пять основных транскрипционных факторов, вызывающих эндотелиально-мезенхимальный переход: Snail (кодируемый геном *SNAI1*), Slug (кодируемый геном *SNAI2*), а также Twist1, Zeb1 и Gata4 (кодируемые одноименными генами) [1–5, 20–24]. Ранние исследования нашей группы показали, что транскрипционный фактор Gata4 не экспрессируется ЭК (данные не показаны), поэтому в молекулярную панель для профилирования генной экспрессии были включены лишь первые четыре транскрипционных фактора, из которых гиперэкспрессированы при переходе в HUVEC два – Slug (*SNAI2*) и Twist1 (*TWIST1*). К сожалению, анализ белкового лизата ЭК методом иммуноблоттинга не показал присутствия Snail, Slug и Twist1 независимо от линии ЭК, однако кратность различий при измерении генной экспрессии позволяет с уверенностью говорить об идентификации Slug и Twist1 как ключевых транскрипционных факторов эндотелиально-мезенхимального перехода.

В отношении маркеров клеток мезенхимального ряда следует отметить неспецифичность белка межклеточных контактов N-кадгерина, традиционно относимого к маркерам эндотелиально-мезенхимального перехода и противопоставляемого другому белку межклеточных контактов – VE-кадгерину. Не вполне однозначным маркером также является белок цитоскелета клеток мезенхимального ряда виментин, который характеризуется высокой экспрессией во всех видах ЭК, хотя экспрессия кодирующего его гена и кратно повышалась при эндотелиально-мезенхимальном переходе. Оптимальными маркерами клеток мезенхимального ряда и конкретно эндотелиально-мезенхимального перехода следует считать фибробласт-ассоциированный белок (FAP) и фибробласт-специфичный белок (FSP-1), гены которых (*FAP* и *S100A4*) были гиперэкспрессированы при переходе в HUVEC и также являются, по данным литературы, наиболее специфичными маркерами клеток мезенхимального ряда [29]. С позиции авторов большой интерес представляют различия в экспрессии маркеров

сосудистого гладкомышечного дифферона – α -SMA, ген которого (*ACTA2*) характеризовался выраженной гиперэкспрессией при эндотелиально-мезенхимальном переходе в HUVEC, и смузелина с тяжелой цепью миозина гладких мышц (SM-MHC), гены которых (*SMTN* и *MYH11*) не экспрессировались при переходе и являются, по данным литературы, специфическими маркерами сосудистых гладкомышечных клеток сократительного фенотипа [30]. В сочетании с на порядки большей экспрессией генов компонентов внеклеточного матрикса (*COL1A1* и *COL1A2*) и сохранностью экспрессии генов общесосудистых маркеров (*HES1* и *NRP1*) при эндотелиально-мезенхимальном переходе в HUVEC это указывает на принципиальную схожесть подвергшихся переходу HUVEC с миофибробластами неоинтимы, которые также характеризуются сочетанной экспрессией α -SMA (ген *ACTA2*), FAP/FSP-1 (гены *FAP* и *S100A4*), коллагена I типа (гены субъединиц *COL1A1* и *COL1A2*) и общесосудистых маркеров (*HES1* и *NRP1*) в сочетании с отсутствием экспрессии специфических сократительных белков смузелина (ген *SMTN*) и SM-MHC (ген *MYH11*), а также эндотелиальных маркеров (CD31/PECAM1, VE-кадгерина/CDH5, VWF и ERG).

С методологической стороны вопроса следует отметить высокую применимость профилирования генной экспрессии (ОТ-кПЦР) в сравнении с белковой (иммуноблоттинг) конкретно в случае задачи рутинной характеристики эндотелиально-мезенхимального перехода. Рекомендуемая схема профилирования (которое возможно осуществлять при помощи представленных в табл. 1 праймеров) приведена в табл. 4. Следует отметить, что при любых экспериментах с эндотелиально-мезенхимальным переходом независимо от их дизайна необходимо иметь отрицательный контроль – исследуемые клеточные культуры до перехода.

Кроме того, важно выделить схемы иммунофлюоресцентного окрашивания, информативные и достаточные для определения эндотелиально-мезенхимального перехода. Надлежащую доказательную базу этого обеспечивает окрашивание на любой из эндотелиальных мембранных маркеров (CD31/PECAM-1 или VE-кадгерин) и транскрипционный фактор эндотелиальной дифференцировки (ERG) в сочетании с маркером синтетического фенотипа (к примеру, коллагеном I типа). Сутью такого варианта окрашивания является демонстрация потери эндотелиального фенотипа в сочетании с приобретением основного компонента мезенхимального фенотипа – способности к синтезу компонентов внеклеточного матрикса.

В заключение следует отметить, что предлагаемый алгоритм и инструменты для определения эндотелиально-мезенхимального перехода *in vitro* лишь частично подходят для детекции данного пе-

рехода *in vivo*. Выделение эндотелиального лизата при помощи промывки RIPA или T-PER-буфером с последующим измерением уровня генной экспрессии неминуемо сопряжено с контаминацией белками сосудистых гладкомышечных клеток даже у крыс (монослой ЭК которых отделен от мышечной оболочки внутренней эластической мембраной), что может привести к ложноположительным результатам вследствие попадания гладкомышечных транскриптов в эндотелиальный лизат. Вероятно, наиболее подходящим способом определения эндотелиально-мезенхимального перехода *in vivo* является эксплантация сосудистых сегментов интереса с последующим иммунофлюоресцентным окрашиванием *en face* (цельные сегменты с монтированием на предметное стекло интимой вверх) и использованием тех же схем окрашивания, что и *in vitro*. В то же время, поскольку такой способ приводит к малоэффективному использованию экспериментального биоматериала (один сосудистый сегмент на одно окрашивание), вероятно, целесообразно сократить количество окрашиваний до одного – двух (CD31/PECAM-1 или ERG в сочетании с коллагеном I типа). Преимущество данного способа состоит в высокой точности определения эндотелиально-мезенхимального перехода, так как подавляющее большинство ЭК даже в патологических условиях организма сохраняют эндотелиальный фенотип.

Заключение

В данном исследовании при помощи различных методов молекулярной и клеточной биологии проанализирован случай спонтанного эндотелиально-мезенхимального перехода при рутинном культивировании HUVEC, изучено функциональное состояние клеток до и после перехода, впервые в русскоязычной научной литературе продемонстрирован алгоритм и предложены инструменты (панель генов для оценки генной экспрессии и схемы иммунофлюоресцентного окрашивания) для определения эндотелиально-мезенхимального перехода *in vitro*, спрогнозирована возможность их применения для характеристики перехода *in vivo*. При исследовании профилей генной экспрессии различных артериальных и венозных ЭК поставлен вопрос необходимости идентификации специфичных артериальных и венозных маркеров, предложена соответствующая методология (анализ протеома соответствующих клеточных линий *in vitro* и лизата ЭК *in vivo*). Маркеры эндотелиального фенотипа отделены от маркеров общесосудистого фенотипа, разграничены по специфичности маркеры сосудистого гладкомышечного фенотипа и маркеры клеток мезенхимального ряда. Определены транскрипционные факторы, ответственные за управление транскрипционной программой эндотелиально-мезенхимального перехода конкретно в рассматриваемом клеточном сценарии.

Конфликт интересов

Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Синицкая заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Синицкий заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Великанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Е. Маркова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной

программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2021-001 «Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза и комплексных цифровых решений на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и определения риска летального исхода» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Информация об авторах

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Синицкая Анна Викторовна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Синицкий Максим Юрьевич, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

Матвеева Вера Геннадьевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

Великанова Елена Анатольевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1079-1956

Маркова Виктория Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6652-5745

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Author Information Form

Shishkova Daria K., PhD, Researcher at the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Sinitzkaya Anna V., PhD, Researcher at the Laboratory for Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Sinitzky Maxim Yu., PhD, Senior Researcher at the Laboratory for Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

Matveeva Vera G., MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory for Tissue Engineering, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

Velikanova Elena A., PhD, Researcher at the Laboratory for Tissue Engineering, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1079-1956

Markova Victoria E., PhD, Researcher at the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6652-5745

Kutikhin Anton G., MD, PhD, Head of the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

ШДК – вклад в концепцию и дизайна исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

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

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

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

КАГ – вклад в концепцию и дизайна исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

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

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

SMYu – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MVG – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

VEA – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Li Y., Lui K.O., Zhou B. Reassessing endothelial-to-mesenchymal transition in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(8):445-456. doi: 10.1038/s41569-018-0023-y.
- Kovacic J.C., Dimmeler S., Harvey R.P., Finkel T., Aikawa E., Krenning G., Baker A.H. Endothelial to Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(2):190-209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.089.
- Chen P.Y., Schwartz M.A., Simons M. Endothelial-to-Mesenchymal Transition, Vascular Inflammation, and Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:53. doi: 10.3389/fcvm.2020.00053.
- Alvandi Z., Bischoff J. Endothelial-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(9):2357-2369. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.313788.
- Peng Q., Shan D., Cui K., Li K., Zhu B., Wu H., Wang B., Wong S., Norton V., Dong Y., Lu Y.W., Zhou C., Chen H. The Role of Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. *Cells.* 2022;11(11):1834. doi: 10.3390/cells11111834.
- Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Velikanova E.A., Sinitsky M.Y., Sinitskaya A.V., Markova V.E. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. *J Evol Biochem Physiol.* 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.
- Kutikhin A.G., Tupikin A.E., Matveeva V.G., Shishkova D.K., Antonova L.V., Kabilov M.R., Velikanova E.A. Human Peripheral Blood-Derived Endothelial Colony-Forming Cells Are Highly Similar to Mature Vascular Endothelial Cells yet Demonstrate a Transitional Transcriptomic Signature. *Cells.* 2020;9(4):876. doi: 10.3390/cells9040876.
- Ханова М.Ю., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Кривкина Е.О., Глушкова Т.В., Севостьянова В.В., Кутихин А.Г., Антонова Л.В. Формирование монослоя эндотелиальных клеток на поверхности сосудистого протеза малого диаметра в условиях потока. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021. Т. 23. № 3. С. 101-114. doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-101-114.
- Mukhamadiyarov R.A., Bogdanov L.A., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Kostyunin A.E., Koshelev V.A., Shabaev A.R., Frolov A.V., Stasev A.N., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. Embedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy: A Detailed Protocol for the Whole-Specimen, High-Resolution Analysis of Cardiovascular Tissues. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:739549. doi: 10.3389/fcvm.2021.739549.
- Ma J., Sanchez-Duffhues G., Goumans M.J., Ten Dijke P. TGF- β -Induced Endothelial to Mesenchymal Transition in Disease and Tissue Engineering. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:260. doi: 10.3389/fcell.2020.00260.
- Ma J., van der Zon G., Gonçalves M.A.F.V., van Dinther M., Thorikay M., Sanchez-Duffhues G., Ten Dijke P. TGF- β -Induced Endothelial to Mesenchymal Transition Is Determined by a Balance Between SNAIL and ID Factors. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:616610. doi: 10.3389/fcell.2021.616610.
- Ma J., van der Zon G., Sanchez-Duffhues G., Ten Dijke P. TGF- β -mediated Endothelial to Mesenchymal Transition (EndMT) and the Functional Assessment of EndMT Effectors using CRISPR/Cas9 Gene Editing. *J Vis Exp.* 2021;(168). doi: 10.3791/62198.
- Krishnamoorthi M.K., Thandavarayan R.A., Youker K.A., Bhimaraj A. An In Vitro Platform to Study Reversible Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Front Pharmacol.* 2022;13:912660. doi: 10.3389/fphar.2022.912660.
- Tang R., Li Q., Lv L., Dai H., Zheng M., Ma K., Liu B. Angiotensin II mediates the high-glucose-induced endothelial-to-mesenchymal transition in human aortic endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9:31. doi: 10.1186/1475-2840-9-31
- Noseda M., McLean G., Niessen K., Chang L., Pollet I., Montpetit R., Shahidi R., Dorovini-Zis K., Li L., Beckstead B., Durand R.E., Hoodless P.A., Karsan A. Notch activation results in phenotypic and functional changes consistent with endothelial-to-mesenchymal transformation. *Circ Res.* 2004;94(7):910-7. doi: 10.1161/01.RES.0000124300.76171.C9.
- Chang A.C., Fu Y., Garside V.C., Niessen K., Chang L., Fuller M., Setiadi A., Smrz J., Kyle A., Minchinton A., Marra M., Hoodless P.A., Karsan A. Notch initiates the endothelial-to-mesenchymal transition in the atrioventricular canal through autocrine activation of soluble guanylyl cyclase. *Dev Cell.* 2011;21(2):288-300. doi: 10.1016/j.devcel.2011.06.022.

17. Kostina A.S., Uspensky V.E., Irtyuga O.B., Ignatieva E.V., Freylikhman O., Gavriiliuk N.D., Moiseeva O.M., Zhuk S., Tomilin A., Kostareva A.A., Malashicheva A.B. Notch-dependent EMT is attenuated in patients with aortic aneurysm and bicuspid aortic valve. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(4):733-740. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.02.006.
18. Xu X., Tan X., Tampe B., Sanchez E., Zeisberg M., Zeisberg E.M. Snail Is a Direct Target of Hypoxia-inducible Factor 1 α (HIF1 α) in Hypoxia-induced Endothelial to Mesenchymal Transition of Human Coronary Endothelial Cells. *J Biol Chem*. 2015;290(27):16653-64. doi: 10.1074/jbc.M115.636944.
19. Tang H., Babicheva A., McDermott K.M., Gu Y., Ayon R.J., Song S., Wang Z., Gupta A., Zhou T., Sun X., Dash S., Wang Z., Balistreri A., Zheng Q., Cordery A.G., Desai A.A., Rischard F., Khalpey Z., Wang J., Black S.M., Garcia J.G.N., Makino A., Yuan J.X. Endothelial HIF-2 α contributes to severe pulmonary hypertension due to endothelial-to-mesenchymal transition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314(2):L256-L275. doi: 10.1152/ajplung.00096.2017.
20. Dejana E., Hirschi K.K., Simons M. The molecular basis of endothelial cell plasticity. *Nat Commun*. 2017;8:14361. doi: 10.1038/ncomms14361.
21. Piera-Velazquez S., Jimenez S.A. Endothelial to Mesenchymal Transition: Role in Physiology and in the Pathogenesis of Human Diseases. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1281-1324. doi: 10.1152/physrev.00021.2018.
22. Gao Y., Galis Z.S. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):179-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346.
23. Greenspan L.J., Weinstein B.M. To be or not to be: endothelial cell plasticity in development, repair, and disease. *Angiogenesis*. 2021;24(2):251-269. doi: 10.1007/s10456-020-09761-7.
24. Великанова Е.А., Кутихин А.Г., Матвеева В.Г., Тупикин А.Е., Кабилов М.Р., Антонова Л.В. Сравнение профиля генной экспрессии колониеформирующих эндотелиальных клеток из периферической крови человека и эндотелиальных клеток коронарной артерии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9(2): 74-81. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-74-81.
25. Niklason L., Dai G. Arterial Venous Differentiation for Vascular Bioengineering. *Annu Rev Biomed Eng*. 2018;20:431-447. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-121231.
26. Wolf K., Hu H., Isaji T., Dardik A. Molecular identity of arteries, veins, and lymphatics. *J Vasc Surg*. 2019;69(1):253-262. doi: 10.1016/j.jvs.2018.06.195.
27. Marziano C., Genet G., Hirschi K.K. Vascular endothelial cell specification in health and disease. *Angiogenesis*. 2021;24(2):213-236. doi: 10.1007/s10456-021-09785-7.
28. Corbett A.H. Post-transcriptional regulation of gene expression and human disease. *Curr Opin Cell Biol*. 2018;52:96-104. doi: 10.1016/j.ceb.2018.02.011.
29. Evrard S.M., Lecce L., Michelis K.C., Nomura-Kitabayashi A., Pandey G., Purushothaman K.R., d'Escamard V., Li J.R., Hadri L., Fujitani K., Moreno P.R., Benard L., Rimmele P., Cohain A., Mecham B., Randolph G.J., Nabel E.G., Hajjar R., Fuster V., Boehm M., Kovacic J.C. Endothelial to mesenchymal transition is common in atherosclerotic lesions and is associated with plaque instability. *Nat Commun*. 2016;7:11853. doi: 10.1038/ncomms11853.
30. Yap C., Mieremet A., de Vries C.J.M., Micha D., de Waard V. Six Shades of Vascular Smooth Muscle Cells Illuminated by KLF4 (Krüppel-Like Factor 4). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(11):2693-2707. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316600.

REFERENCES

1. Li Y., Lui K.O., Zhou B. Reassessing endothelial-to-mesenchymal transition in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(8):445-456. doi: 10.1038/s41569-018-0023-y.
2. Kovacic J.C., Dimmeler S., Harvey R.P., Finkel T., Aikawa E., Krenning G., Baker A.H. Endothelial to Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):190-209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.089.
3. Chen P.Y., Schwartz M.A., Simons M. Endothelial-to-Mesenchymal Transition, Vascular Inflammation, and Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:53. doi: 10.3389/fcvm.2020.00053.
4. Alvandi Z., Bischoff J. Endothelial-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(9):2357-2369. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.313788.
5. Peng Q., Shan D., Cui K., Li K., Zhu B., Wu H., Wang B., Wong S., Norton V., Dong Y., Lu Y.W., Zhou C., Chen H. The Role of Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. *Cells*. 2022;11(11):1834. doi: 10.3390/cells11111834.
6. Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Velikanova E.A., Sinitsky M.Y., Sinitskaya A.V., Markova V.E. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. *J Evol Biochem Physiol*. 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.
7. Kutikhin A.G., Tupikin A.E., Matveeva V.G., Shishkova D.K., Antonova L.V., Kabilov M.R., Velikanova E.A. Human Peripheral Blood-Derived Endothelial Colony-Forming Cells Are Highly Similar to Mature Vascular Endothelial Cells yet Demonstrate a Transitional Transcriptomic Signature. *Cells*. 2020;9(4):876. doi: 10.3390/cells9040876.
8. Khanova M.Yu., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Krivkina E.O., Glushkova T.V., Sevostianova V.V., Kutikhin A.G., Antonova L.V. Endothelial cell monolayer formation on a small-diameter vascular graft surface under pulsatile flow conditions. *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs*. 2021;3(23):101-114. doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-101-114.
9. Mukhamadiyarov R.A., Bogdanov L.A., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Kostyunin A.E., Koshelev V.A., Shabaev A.R., Frolov A.V., Stasev A.N., Lyapin A.A., Kutikhin A.G. Embedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy: A Detailed Protocol for the Whole-Specimen, High-Resolution Analysis of Cardiovascular Tissues. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:739549. doi: 10.3389/fcvm.2021.739549.
10. Ma J., Sanchez-Duffhues G., Goumans M.J., Ten Dijke P. TGF- β -Induced Endothelial to Mesenchymal Transition in Disease and Tissue Engineering. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:260. doi: 10.3389/fcell.2020.00260.
11. Ma J., van der Zon G., Gonçalves M.A.F.V., van Dinther M., Thorikay M., Sanchez-Duffhues G., Ten Dijke P. TGF- β -Induced Endothelial to Mesenchymal Transition Is Determined by a Balance Between SNAIL and ID Factors. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:616610. doi: 10.3389/fcell.2021.616610.
12. Ma J., van der Zon G., Sanchez-Duffhues G., Ten Dijke P. TGF- β -mediated Endothelial to Mesenchymal Transition (EndMT) and the Functional Assessment of EndMT Effectors using CRISPR/Cas9 Gene Editing. *J Vis Exp*. 2021;(168). doi: 10.3791/62198.
13. Krishnamoorthi M.K., Thandavarayan R.A., Youker K.A., Bhimaraj A. An In Vitro Platform to Study Reversible Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Front Pharmacol*. 2022;13:912660. doi: 10.3389/fphar.2022.912660.
14. Tang R., Li Q., Lv L., Dai H., Zheng M., Ma K., Liu B. Angiotensin II mediates the high-glucose-induced endothelial-to-mesenchymal transition in human aortic endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:31. doi: 10.1186/1475-2840-9-31

15. Nosedá M., McLean G., Niessen K., Chang L., Pollet I., Montpetit R., Shahidi R., Dorovini-Zis K., Li L., Beckstead B., Durand R.E., Hoodless P.A., Karsan A. Notch activation results in phenotypic and functional changes consistent with endothelial-to-mesenchymal transformation. *Circ Res.* 2004;94(7):910-7. doi: 10.1161/01.RES.0000124300.76171.C9.
16. Chang A.C., Fu Y., Garside V.C., Niessen K., Chang L., Fuller M., Setiadi A., Smrz J., Kyle A., Minchinton A., Marra M., Hoodless P.A., Karsan A. Notch initiates the endothelial-to-mesenchymal transition in the atrioventricular canal through autocrine activation of soluble guanylyl cyclase. *Dev Cell.* 2011;21(2):288-300. doi: 10.1016/j.devcel.2011.06.022.
17. Kostina A.S., Uspensky V.E., Irtyuga O.B., Ignatieva E.V., Freylikhman O., Gavriiliuk N.D., Moiseeva O.M., Zhuk S., Tomilin A., Kostareva A.A., Malashicheva A.B. Notch-dependent EMT is attenuated in patients with aortic aneurysm and bicuspid aortic valve. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(4):733-740. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.02.006.
18. Xu X., Tan X., Tampe B., Sanchez E., Zeisberg M., Zeisberg E.M. Snail Is a Direct Target of Hypoxia-inducible Factor 1 α (HIF1 α) in Hypoxia-induced Endothelial to Mesenchymal Transition of Human Coronary Endothelial Cells. *J Biol Chem.* 2015;290(27):16653-64. doi: 10.1074/jbc.M115.636944.
19. Tang H., Babicheva A., McDermott K.M., Gu Y., Ayon R.J., Song S., Wang Z., Gupta A., Zhou T., Sun X., Dash S., Wang Z., Balistreri A., Zheng Q., Cordery A.G., Desai A.A., Rischard F., Khalpey Z., Wang J., Black S.M., Garcia J.G.N., Makino A., Yuan J.X. Endothelial HIF-2 α contributes to severe pulmonary hypertension due to endothelial-to-mesenchymal transition. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;314(2):L256-L275. doi: 10.1152/ajplung.00096.2017.
20. Dejana E., Hirschi K.K., Simons M. The molecular basis of endothelial cell plasticity. *Nat Commun.* 2017;8:14361. doi: 10.1038/ncomms14361.
21. Piera-Velazquez S., Jimenez S.A. Endothelial to Mesenchymal Transition: Role in Physiology and in the Pathogenesis of Human Diseases. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1281-1324. doi: 10.1152/physrev.00021.2018.
22. Gao Y., Galis Z.S. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):179-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346.
23. Greenspan L.J., Weinstein B.M. To be or not to be: endothelial cell plasticity in development, repair, and disease. *Angiogenesis.* 2021;24(2):251-269. doi: 10.1007/s10456-020-09761-7.
24. Velikanova E.A., Kutikhin A.G., Matveeva V.G., Tupikin A.E., Kabilov M.R., Antonova L.V. Comparison of gene expression profiles of human peripheral blood derived endothelial colony-forming cells and coronary artery endothelial cells. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(2):74-81. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-74-81.
25. Niklason L., Dai G. Arterial Venous Differentiation for Vascular Bioengineering. *Annu Rev Biomed Eng.* 2018;20:431-447. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-121231.
26. Wolf K., Hu H., Isaji T., Dardik A. Molecular identity of arteries, veins, and lymphatics. *J Vasc Surg.* 2019;69(1):253-262. doi: 10.1016/j.jvs.2018.06.195.
27. Marziano C., Genet G., Hirschi K.K. Vascular endothelial cell specification in health and disease. *Angiogenesis.* 2021;24(2):213-236. doi: 10.1007/s10456-021-09785-7.
28. Corbett A.H. Post-transcriptional regulation of gene expression and human disease. *Curr Opin Cell Biol.* 2018;52:96-104. doi: 10.1016/j.ceb.2018.02.011.
29. Evrard S.M., Lecce L., Michelis K.C., Nomura-Kitabayashi A., Pandey G., Purushothaman K.R., d'Escamard V., Li J.R., Hadri L., Fujitani K., Moreno P.R., Benard L., Rimmele P., Cohain A., Mecham B., Randolph G.J., Nabel E.G., Hajjar R., Fuster V., Boehm M., Kovacic J.C. Endothelial to mesenchymal transition is common in atherosclerotic lesions and is associated with plaque instability. *Nat Commun.* 2016;7:11853. doi: 10.1038/ncomms11853.
30. Yap C., Mieremet A., de Vries C.J.M., Micha D., de Waard V. Six Shades of Vascular Smooth Muscle Cells Illuminated by KLF4 (Krüppel-Like Factor 4). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(11):2693-2707. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316600.

Для цитирования: Шишкова Д.К., Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Маркова В.Е., Кутихин А.Г. Случай спонтанного эндотелиально-мезенхимального перехода в культуре первичных эндотелиальных клеток пупочной вены человека. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(3): 97-114. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-97-114

To cite: Shishkova D.K., Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Markova V.E., Kutikhin A.G. Spontaneous endothelial-to-mesenchymal transition in human primary umbilical vein endothelial cells. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3): 97-114. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-97-114

УДК 614.2

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-115-124

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ФОРМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ С НАСЕЛЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА

А.А. Калининская^{1,2}, А.В. Лазарев¹, А.М. Алленов^{1,3}, М.Д. Меркина⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», ул. Воронцово поле, 12, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 105064; ² Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Шарикоподшипниковская, 9, Москва, Российская Федерация, 115088; ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 117198; ⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Российская Федерация, 117198

Основные положения

• Проведен сравнительный анализ заболеваемости населения в Москве, Центральном федеральном округе и Российской Федерации в динамике за 2012–2019 гг. в зависимости от возрастных групп населения; проанализирована работа Центра медицинской профилактики ДЗМ и центров здоровья в Москве и ее пилотных административных округах; сформулированы предложения по совершенствованию организационных форм профилактической работы в мегаполисе.

Цель

Анализ и оценка организационных форм профилактической работы в Москве и разработка предложений по ее совершенствованию.

Материалы и методы

Проанализированы отчетные данные Минздрава России о заболеваемости (общей) населения в Москве, Центральном федеральном округе (ЦФО) и Российской Федерации (РФ) в зависимости от возрастных групп населения. Проведены анализ и оценка организационных структур, осуществляющих профилактическую работу в Москве: ГБУЗ «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения города Москвы», 58 отделений и 224 кабинетов медицинской профилактики, 62 центров здоровья (ЦЗ) и клиник, дружественных к молодежи, в РФ. Используются статистический, социологический, аналитический методы исследования.

Результаты

Показатель общей заболеваемости населения Москвы (2019 г.) ниже, чем в ЦФО и РФ, и составил 140 743,0 на 100 тыс. населения, в ЦФО – 149 701,0‰, в РФ – 164 899,4‰. При этом в Москве показатель общей заболеваемости детей (0–14 лет) выше, чем в РФ и ЦФО, и составил в Москве 222 946,1 на 100 тыс. соответствующего населения, в ЦФО – 211 643,2‰, в РФ – 219 845,6‰. Проанализирована общая заболеваемость детей в Москве по классам болезней; оценена работа ЦМП и ЦЗ в Москве, изучена деятельность клиник, дружественных к молодежи, в России. Сформулированы предложения по совершенствованию организационных форм профилактической работы в мегаполисе.

Заключение

Показатель общей заболеваемости населения в Москве ниже, чем в ЦФО и РФ, при этом показатели у детей выше, чем в РФ, по целому ряду заболеваний. Полученные результаты следует учитывать при планировании профилактической работы с детьми. На основании результатов исследования можно заключить, что деятельность центра и отделений медицинской профилактики в Москве подлежит реорганизации, следует ввести дополнительные функции и скорректировать уже имеющиеся с акцентом на детское население. Необходимо организовать преемственность и координацию в работе ЦМП, ЦЗ и врачей первичной медико-санитарной помощи. Рекомендуются шире осуществлять внедрение клиник, дружественных к молодежи, в субъектах РФ, в частности в Москве.

Для корреспонденции: Алефтина Александровна Калининская, akalinskaya@yandex.ru; адрес: ул. Воронцово поле, 12, стр. 1, Москва, Россия, 105064

Corresponding author: Alefina A. Kalininskaya, akalinskaya@yandex.ru; address: 12, Vorontsovo Pole St., bld. 1, Moscow, Russia, 105064

Ключевые слова

Центр медицинской профилактики • Центр здоровья • Клиника, дружественная к молодежи • Здоровый образ жизни • Эффективность профилактической работы • Здоровьесбережение • Врачи общей практики • Преемственность профилактической работы • Медицинская организация

Поступила в редакцию: 12.07.2022; поступила после доработки: 04.08.2022; принята к печати: 13.09.2022

IMPROVING THE ORGANIZATIONAL STRUCTURE OF THE POPULATION PREVENTION IN THE MEGAPOLIS

A.A. Kalininskaya^{1,2}, A.V. Lazarev¹, A.M. Allenov^{1,3}, M.D. Merekina⁴

¹ Federal State Budgetary Institution «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health», 12, Vorontsovo Pole St., bld. 1, Moscow, Russian Federation, 105064; ² State Budgetary Institution “Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department”, 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115088; ³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation (Sechenovskiy University), 8, Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, Russian Federation, 117198; ⁴ Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russian Federation, 117198

Highlights

- A comparative analysis of the morbidity rate in the population in Moscow, the Central Federal District and the Russian Federation for the period from 2012 to 2019 depending on the age groups was carried out; performance of the Center for Prevention and Health Centers in Moscow and in its administrative districts was assessed; suggestions for improving the organizational structure of the population prevention in the megapolis were made.

Aim

To analyze and assess the organizational structure of population prevention in Moscow, and to suggest proposals for its improvement.

Methods

The data of the Ministry of Health of Russian Federation on the morbidity rate in the (general) population in Moscow, the Central Federal District and the Russian Federation, by age groups of the population was analyzed. The analysis and assessment of the performance was done for the following entities carrying out preventive programs in Moscow: the Center for Prevention (CP), 58 departments and 224 offices for prevention, 62 Health Centers (HC) and the performance of youth-friendly clinics in the Russian Federation. We used statistical, sociological, analytical research methods for the analysis.

Results

Total morbidity rate in the population of Moscow (2019) was lower than in the Central Federal District and in the Russian Federation, it amounted to 140,743.0 per 100 thousand of the population, in the Central Federal District it was 149701.0‰, and in the Russian Federation it was 164899.4‰. At the same time, total morbidity rate in children aged 14 years old in Moscow was higher than in the Russian Federation and in the Central Federal District; it amounted to 222946.1 per 100 thousand of the corresponding population, in the Russian Federation it was 219845.6‰, and the Central Federal District it was 211643.2‰. The analysis of total morbidity in children in Moscow by classes of diseases is given. The article analyzes the performance of CP and HC in Moscow and output of youth-friendly clinics in Russia. Suggestions for improving the organizational structure of the population prevention in the megapolis were made.

Conclusion

Total morbidity rate in the population in Moscow is lower than in the Central Federal District and the Russian Federation, however, the rates in children are higher than in the Russian Federation for a number of diseases. The results obtained should be taken into account in the development of the population-based prevention strategies for children. Based on the results of the study, it can be concluded that the Center and departments for prevention in Moscow are subject to reorganization; additional duties and responsibilities should be introduced and existing ones should be adjusted. It is necessary to organize the continuity and coordination in care provided by the CP, HC and primary health care physicians.

It is recommended to create more youth-friendly clinics in the Russian Federation, in particular, in Moscow.

Keywords

Center for prevention • Health center • Youth friendly clinic • Healthy lifestyle • Effectiveness of prevention • Health preservation • General practitioner • Continuity of prevention • Healthcare organizations

Received: 12.07.2022; received in revised form: 04.08.2022; accepted: 13.09.2022

Список сокращений

ВОП	– врач общей практики	ЦЗ	– центр здоровья
ЗОЖ	– здоровый образ жизни	ЦМП	– центр медицинской профилактики
КДМ	– клиника, дружественная к молодежи	ЦФО	– центральный федеральный округ
ПМСП	– первичная медико-санитарная помощь		

Введение

Интенсивная урбанизация, возникновение городов-миллионников актуализировали поиск организационных форм сохранения и укрепления здоровья городских жителей, подверженных воздействию разнородных факторов риска, в первую очередь экологических и поведенческих [1, 2]. В исследовательских работах ряда авторов отмечено, что здоровье горожан имеет особенности: выше риск развития хронических заболеваний [3], образ жизни городских жителей характеризуется нерегулярностью питания и более низким уровнем физической активности, что увеличивает риск избыточного веса [4], риск развития болезней системы кровообращения и др. [5]. В больших городах выше вероятность распространения инфекционных заболеваний [6].

Концепция здоровьесбережения включает два основных компонента: активное влияние общества на поддержание здоровья, воспитание у человека заботы о собственном здоровье, поиск путей и методов формирования, укрепления и сохранения здоровья населения, а также формирование как основы здоровья активной жизненной позиции и здорового образа жизни (ЗОЖ) [7]. Здоровьесбережение населения должно реализовываться через ЗОЖ с привлечением профилактических программ на индивидуальном, государственном и общественном уровнях.

Отраслевая программа «Охрана и укрепление здоровья здоровых», реализуемая в Москве, предполагает увеличение объема оздоровительных мероприятий по профилактике заболеваний и ЗОЖ, повышение эффективности профилактической работы, рост продолжительности жизни населения [8]. Профилактическая работа должна быть приоритетной при разработке управленческих решений по внедрению экономически эффективных форм организации профилактической работы с населением [9].

Исследование проведено в Москве в целом и в трех пилотных автономных округах мегаполиса:

Северо-Восточный автономный округ и Восточный автономный округ, Южный автономный округ.

Цель работы: анализ и оценка организационных форм профилактической работы в Москве и разработка предложений по ее совершенствованию.

Материалы и методы

Методы исследования: статистический, социологический, аналитический.

Задачи исследования включали: сравнительный анализ смертности и общей заболеваемости населения в Москве, Центральном федеральном округе (ЦФО) и Российской Федерации (РФ) (2012–2019 гг.); изучение общей заболеваемости населения Москвы в зависимости от возрастных групп населения в динамике за 2012–2020 гг., анализ показателей общей заболеваемости детей (0–14 лет) по классам болезней в Москве и РФ; оценку работы ГБУЗ «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения города Москвы» (ЦМП); изучение работы центров здоровья (ЦЗ) в Москве и шести субъектах РФ (Москва и Московская область, Республики Башкортостан и Дагестан, Пензенская и Нижегородская области), оценку опыта работы клиник, дружественных к молодежи, в РФ; разработку предложений по совершенствованию организационных форм профилактической работы в мегаполисе.

Результаты

Москва – крупнейший по численности населения город Российской Федерации и ее субъект: численность населения на 01.01.2020 г. – 12 678,1 чел.; город федерального значения, самый населенный из городов, расположенных в Европе, по численности населения входит в первую десятку городов мира. В Москве доля мужчин составляет 46,2%, женщин – 53,8%. За 5 лет анализа (2015–2019 гг.) численность населения города постоянно увеличивалась, как мужского, так и женского, при этом отмечено снижение численности населения в возрастных группах 20–29 и 50–59 лет.

Среднедушевые денежные доходы населения в месяц в Москве (2019 г.) составили 73 827 руб., в РФ – 35 249 руб.¹

Показатели смертности населения (за 7 лет в Москве в сравнении с показателями в ЦФО и РФ были ниже за все годы анализа (2012–2019 гг.) и составили в 2019 г. в Москве 952,2 на 100 тыс. населения, в ЦФО – 1 260,6, в РФ – 1 225,3 соответственно.

Показатели общей заболеваемости населения Москвы проанализированы в динамике (2012–2019 гг.) в возрастных группах: дети (0–14 лет), подростки (15–17 лет), взрослое население (18 лет и старше), старше трудоспособного возраста (мужчины 60 лет и старше, женщины 55 лет и старше). Источником информации являлись статистические материалы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России 2013–2020 гг. [10–14]. С выходом Федерального закона № 350-ФЗ² трудоспособный возраст мужчин и женщин увеличился на 5 лет, но эти изменения пока не нашли отражение в отчетных данных Минздрава России (2018–2019 гг.). Анализ общей заболеваемости населения в Москве в зави-

симости от возрастных групп населения в динамике (2018–2019 гг.) показал снижение показателя в целом по городу с 146 484,6 до 140 743,0 на 100 тыс. населения, зарегистрировано уменьшение показателей во всех возрастных группах (табл. 1).

В Москве отмечен высокий показатель общей заболеваемости детей (0–14 лет) за все годы анализа. В 2019 г. этот показатель составил 222 946,1 на 100 тыс. детского населения. У подростков показатель общей заболеваемости ниже – 198 969,5‰, у взрослого населения – 124 649,7‰.

Как видно из табл. 2, показатель общей заболеваемости всего населения Москвы (2019 г.) ниже, чем в ЦФО и РФ в целом, и составил в Москве 140 743,0 на 100 тыс. населения, в ЦФО – 149 701,0‰, в РФ – 164 899,4‰. Общая заболеваемость взрослого населения также была ниже и составила соответственно: Москва – 124 649,7 на 100 тыс. соответствующего населения, ЦФО – 136 096,4‰, РФ – 150 661,4‰. При этом следует отметить, что в Москве показатель общей заболеваемости детей (0–14 лет) выше, чем в РФ и ЦФО, и составил

Таблица 1. Общая заболеваемость населения Москвы в зависимости от возрастных групп населения на 100 тыс. соответствующего населения в динамике за 2012–2019 гг. [10–14]

Table 1. Total morbidity rate in the population of Moscow by age groups of the population per 100 thousand of the corresponding population for the period from 2012 to 2019 [10–14]

Возраст / Age	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
0–14 лет / 0–14 years old	250 658,2	244 168,0	231 957,2	228 905,5	234 440,3	220 694,6	221 615,8	222 946,1
15–17 лет / 15–17 years old	219 849,0	210 043,0	189 752,8	197 007,3	189 752,8	182 939,1	187 091,4	198 969,5
Старше трудоспособного возраста (мужчины 60 лет и старше, женщины 55 лет и старше) / Over working age (male – 60 years old and older, female – 55 years old and older)	212 310,8	210 735,8	198 983,3	190 142,3	180 893,9	173 506,1	179 766,8	179 420,0
Взрослые (18 лет и старше) / Adult (18 years and older)	129 211,5	128 256,9	124 877,8	118 785,2	117 098,7	116 221,1	120 337,6	124 649,7
Всего / Total	146 484,6	144 824,0	140 782,0	135 195,5	134 812,4	132 557,0	136 360,9	140 743,0

Таблица 2. Общая заболеваемость населения Москвы, ЦФО и РФ в зависимости от возрастных групп на 100 тыс. соответствующего населения в 2019 г. [14]

Table 2. Primary morbidity in the population of Moscow, the Central Federal District and the Russian Federation (RF), depending on age groups per 100 thousand of the corresponding population in 2019 [14]

Возраст / Age	Москва / Moscow	Центральный федеральный округ / Central Federal District	РФ / RF
0–14 лет / 0–14 years old	222 946,1	211 643,2	219 845,6
15–17 лет / 15–17 years old	198 969,5	208 117,5	218 432,7
Старше трудоспособного возраста (мужчины 60 лет и старше, женщины 55 лет и старше) / Over working age (male – 60 years old and older, female – 55 years old and older)	179 420,0	179 744,3	202 346,9
Взрослые (18 лет и старше) / Adult (18 years and older)	124 649,7	136 096,4	150 661,4
Всего / Total	140 743,0	149 701,0	164 899,4

¹ Москва в 2015–2019 гг. Краткий статистический справочник. Федеральная служба государственной статистики. Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Москва и Московской области (Мосстат). М., 2020. 74 с.

² Федеральный закон № 350-ФЗ от 3 октября 2018 г. «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам назначения и выплаты пенсий».

в Москве 222 946,1 на 100 тыс. соответствующего населения, в ЦФО – 211 643,2‰, в РФ – 219 845,6‰.

Проведен сравнительный анализ заболеваемости (общей) детей (0–14 лет) по классам болезней в

Москве и РФ (2019 г.) (табл. 3). Так, в Москве первое место по частоте общей заболеваемости детей (0–14 лет) занимают болезни органов дыхания – 124 464,8 на 100 тыс. соответствующего населения.

Таблица 3. Частота общей заболеваемости населения Москвы и РФ в возрастной группе 0–14 лет по классам болезней (МКБ-10) на 100 тыс. населения в 2019 г. [14]

Table 3. The incidence of total morbidity in the population of Moscow and the Russian Federation in the 0–14-year-old age group, by classes of diseases, 2019 (ICD-10) (per 100,000 population) [14]

Класс болезней / Class of diseases	Код МКБ-10 / ICD code-10	Москва, на 100 тыс. населения / Moscow, per 100 000 population	РФ, на 100 тыс. населения / RF, per 100 000 population
Всего / Total	A01-T98	222 946,1	219 845,6
I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни / Some infectious and parasitic diseases	A00-B99	6 009,2	7 804,6
II. Новообразования / Neoplasms	C00-D48	1 424,9	1 057,3
III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Diseases of the blood, hematopoietic organs and certain disorders involving the immune mechanism	D50-D89	673,9	2 371,2
IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ / Endocrine system diseases, eating disorders and metabolic disorders	E00-E90	3 403,6	4 486,4
V. Психические расстройства и расстройства поведения / Mental and behavioral disorders	F00-F99	1 561,0	2 706,1
VI. Болезни нервной системы / Diseases of the nervous system	G00-G99	7 720,5	9 101,1
VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата / Diseases of the eye and its adnexa	H00-H59	16 720,5	12 507,1
VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка / Diseases of the ear and mastoid process	H60-H95	6 166,8	5 356,1
IX. Болезни системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	I00-I99	1 606,8	1 937,8
X. Болезни органов дыхания / Diseases of the respiratory system	J00-J99	124 464,8	121 977,4
XI. Болезни органов пищеварения / Diseases of the digestive system	K00-K93	7 979,5	12 033,6
XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки / Diseases of the skin and subcutaneous tissue	L00-L99	7 570,5	9 040,5
XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани / Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	M00-M99	9 996,0	8 233,1
XIV. Болезни мочеполовой системы / Diseases of the genitourinary system	N00-N99	6 126,7	5 031,7
XV. Беременность, роды и послеродовой период (показатель исчислен на 100 000 женщин репродуктивного возраста) / Pregnancy, childbirth and the puerperium (calculated per 100 000 women of reproductive age)	O00-O99	–	9,9
XVII. Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения / Congenital anomalies [malformations], deformities and chromosomal abnormalities	Q00-Q99	3 673,4	3 666,6
XVIII. Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках / Symptoms, signs and abnormalities identified in clinical and laboratory studies, not elsewhere classified	R00-R99	–	260,7
XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин / Injuries, poisoning and some other consequences of exposure to external causes	S00-T98	175 86,9	10 788,7

Примечание: МКБ – международная классификация болезней.

Note: ICD – international classification of diseases; RF – Russian Federation.

На втором месте травмы, отравления и другие последствия внешних причин – 175 86,9‰; на третьем месте – болезни глаза и его придаточного аппарата (167 20,5‰); на четвертом – болезни органов пищеварения (7 979,5‰).

В РФ эти четыре класса болезней также занимают четыре ведущие места в структуре заболеваемости, но распределились иным образом: на первом месте болезни органов дыхания (121 977,4‰); на втором – болезни глаза и его придаточного аппарата (12 507,1‰); на третьем – болезни органов пищеварения (12 033,6‰); на четвертом – травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин (10 788,7‰).

В Москве более высокие, чем в РФ, показатели общей заболеваемости детей (0–14 лет) отмечены в классах болезней: «травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин», «болезни органов дыхания», «новообразования», «болезни глаза и его придаточного аппарата», «болезни уха и сосцевидного отростка», «болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», «болезни мочеполовой системы», «врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения».

Полученные результаты следует учесть при планировании профилактической работы с детьми в Москве. Представленный анализ свидетельствует о необходимости приоритетов активизации профилактической работы среди детей и подростков в Москве, как и в целом по ЦФО и РФ.

В профилактической работе в РФ участвуют государственные учреждения – ЦМП, центры общественного здоровья и медицинской профилактики, ЦЗ, учреждения санэпиднадзора, средства массовой информации (СМИ), медицинские организации и другие общественные организации и движения, а также сам человек. Сформирована сеть структурных подразделений медицинской профилактики с целью укрепления здоровья населения. При этом следует отметить, что основной фигурой в профилактической деятельности должен являться врач общей (семейной) практики (ВОП), ответственный за здоровье пациента и ЗОЖ.

Медицинские услуги по профилактике заболеваний включены в территориальную программу обязательного медицинского страхования. Приказом Минздрава РФ от 23.09.2003 г. № 455³ для ЦМП утверждена форма статистической отчетности (№ 70), которая в последующем не менялась. Однако показатели, заложенные в эту отчетную форму, не позволяют комплексно оценить эффективность и качество профилактической деятельности, без чего невозможна разработка действенных управленческих мер повышения качества профилактической

работы. Приказом Минздрава РФ от 30.08.2015 г. № 683н⁴ определены основные функции ЦМП, последующим приказом от 28.07.2020 г. № 748н⁵ регламентирована организация деятельности центров общественного здоровья и медицинской профилактики, при этом единые индикативные оценочные показатели деятельности этих структур не определены. Нет также единых оценочных показателей качества работы кабинетов и отделений медицинской профилактики на базе медицинской организации.

Система медицинской профилактики Москвы включает ЦМП, 58 отделений и 224 кабинета медицинской профилактики, 62 ЦЗ (44 для взрослого населения и 18 для детей и подростков). В процессе исследования нами проанализирована деятельность ЦМП и ЦЗ в Москве. В городе проводится мониторинг готовности отделений (кабинетов) медицинской профилактики к внедрению функционала «Диспансеризация» в Единую медицинскую информационно-аналитическую систему Москвы.

В соответствии с Приказом Департамента здравоохранения Москвы от 31.01.2018 г. № 58 «О реализации постановления Правительства Москвы от 30.05.2017 г. № 300-ПП «О предоставлении медицинским организациям государственной системы здравоохранения г. Москвы грантов в целях улучшения качества профилактической работы»⁶, в Москве проводится контроль за выполнением профилактической (диспансерной) работы в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (ПМСП) взрослому и детскому населению, однако результаты этой работы не оцениваются с позиции интегральной оценки качества профилактической деятельности.

Сотрудниками ЦМП Москвы проводятся общегородские массовые мероприятия, направленные на формирование ЗОЖ и профилактику хронических неинфекционных заболеваний. В парковых зонах, зонах отдыха и скверах города в 2019 г. организованы 46 павильонов «Здоровая Москва», в которых была организована работа мобильных медицинских бригад. Москвичам предоставлялась возможность быстро пройти медицинский осмотр, который занимал около часа. В павильонах «Здоровая Москва» обследовано 430 тыс. человек, выявлено более 500 тыс. факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний, по результатам лабораторных исследований у 112 тыс. человек определено более 25 тыс. заболеваний.

Несмотря на в целом положительную оценку деятельности ЦМП в Москве, следует отметить обилие задач сотрудников ЦМП, большой объем и разнонаправленность их деятельности, при этом отсутствие оценки эффективности конечного результата

³ Приказ Минздрава Российской Федерации от 23 сентября 2003 г. № 455 «О совершенствовании деятельности органов и учреждений здравоохранения по профилактике заболеваний в Российской Федерации». <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=63078>

⁴ Приказ Минздрава Российской Федерации от 30 сентября 2015 г. № 683н «Правила организации деятельности центра общественного здоровья и медицинской профилактики». <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=369340>

⁵ Приказ Минздрава Российской Федерации от 28 июля 2020 г. № 748н «О внесении изменений в порядок организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 сентября 2015 г. № 683н». <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=368795>

проведенной профилактической работы. Показатели работы ЦМП, содержащиеся в форме № 70, не включают оценку качества профилактической работы в динамике, например факторов риска хронических инфекционных заболеваний, изменение поведенческих факторов, санитарно-гигиенической культуры населения и др. В ЦМП целесообразно оценивать в динамике показатели качества жизни населения. Эти данные являются более информативными индикаторами результативности профилактической работы, чем объемные показатели числа проведенных мероприятий. О низкой эффективности работы ЦМП в Российской Федерации свидетельствуют результаты исследовательской работы Т.П. Сабгайда, Н.Б. Павлова (2011) [8]. Авторы показали, что число ЦМП и количество занятых в них штатных должностей не оказали влияния на динамику предотвратимой смертности, которая в определенной мере взаимосвязана с первичной профилактикой. На основании результатов исследования можно заключить, что деятельность ЦМП подлежит реорганизации, следует ввести дополнительные функции и скорректировать уже имеющиеся задачи. Необходимо организовать преемственность и координацию в работе ЦМП, параллельно созданной организационной структуре ЦЗ и врачей ПМСП.

Деятельность ЦЗ регламентирована приказом Минздравсоцразвития России от 19.08.2009 г. № 597н «Об организации деятельности центров здоровья по формированию ЗОЖ у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака»⁶. ЦЗ создается из расчета не менее 200 тыс. населения. В РФ действуют 503 ЦЗ для взрослого населения и 232 ЦЗ для детского. В 2020 г. в г. Москве работало 62 ЦЗ, в том числе 44 для взрослого населения, 18 для детского. Установлена неравномерность распределения ЦЗ для взрослого населения и детей. Анализ показал, что в пилотном Восточном автономном округе в год анализа представлено 8 ЦЗ, в том числе 6 для взрослого населения и 2 для детского. В Восточном автономном округе ЦЗ для взрослых представлены во всех трех пилотных районах: Измайлово – 1, Перово – 1, Новогиреево – 1, ЦЗ для детей в Восточном автономном округе в пилотных районах нет.

В Юго-Восточном административном округе работало 8 ЦЗ, в том числе 6 для взрослого населения и 2 для детского. В пилотных районах Юго-Восточного административного округа (Капотня, Кузьминки и Марьино) ЦЗ для взрослых и детей были только в районе Марьино (3 ЦЗ для взрослых и 1 для детей). В районах Кузьминки и Капотня ЦЗ нет ни для взрослых, ни для детей. В Южном автономном округе функционировали 9 ЦЗ, из них 7 для взрослого населения, 2 для детского.

В ранее проведенном нами исследовании [15] проанализирована работа 75 ЦЗ в 5 регионах РФ (Москва и Московская область, республики Башкортостан и Дагестан, Пензенская и Нижегородская области). Изучена учетно-отчетная документация ЦЗ и обращаемость населения в ЦЗ. Анализу подверглось более 137 тыс. обращений в ЦЗ. Пациенты по социальному статусу распределились следующим образом: пенсионеры – 28%, служащие – 26%, рабочие – 25%, учащиеся – 12%, доля других социальных групп населения и неработающих составила 9%. Малая доля обратившихся служащих, рабочих и учащихся свидетельствует о низкой эффективности деятельности ЦЗ. Исследование показало преобладающее отсутствие преемственности в работе ЦЗ и территориальных поликлиник. Результаты обращения в ЦЗ не поступают к ВОП или участковому врачу, ответственному за здоровье пациента. ЦЗ в Москве являются структурными подразделениями территориальных поликлиник. Однако также отмечается недостаточная преемственность в работе ЦЗ, ВОП и участковых врачей, что снижает результативность профилактической работы ПМСП.

В Российской Федерации посещения в ЦЗ оплачиваются из средств обязательного медицинского страхования и их стоимость велика. Так, стоимость комплексного посещения пациента ЦЗ почти в 2 раза выше посещения терапевта, педиатра или ВОП. Учитывая значительные штаты медицинских работников в ЦЗ, а также высокую стоимость и безрезультативность посещения ЦЗ для участкового врача или ВОП, ответственного за здоровье пациента, следует задуматься о медико-организационной и экономической целесообразности работы ЦЗ.

В Москве с середины 2014 г. финансирование ЦЗ погружено в подушевой норматив. С переходом на подушевое финансирование исчезла экономическая заинтересованность главного врача в поддержании на должном уровне укомплектованности ЦЗ персоналом, уменьшилась заинтересованность в достижении целевых (в том числе определенных планом) результатов работы. Не учитывается влияние результатов труда медицинского персонала на заработную плату. Реструктуризацию деятельности ЦЗ следует осуществлять с приоритетами на детское население. Профилактическая работа должна быть активна и находиться под контролем врачей ПМСП, которые несут ответственность за здоровье пациентов.

Профилактическая работа с молодежью имеет свои особенности и требует особых форм организации. Одной из активных форм профилактической работы с молодежью являются клиники, дружественные к молодежи (КДМ), где оказывается

⁶ Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 31.01.2018 № 58 «О реализации постановления Правительства Москвы от 30 мая № 300-ПП «О предоставлении медицинским организациям государственной системы здравоохранения города Москвы грантов в целях улучшения качества профилактической работы. <https://www.mos.ru/dzdrav/documents/department-acts/view/211722220/>

⁷ Приказ Минздравсоцразвития России от 19 августа 2009 г. № 597н «Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака». <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=270204>

комплексная лечебная, медико-психологическая и социальная помощь, а также осуществляется профилактическая работа, направленная на здоровьесбережение учащихся с учетом особенностей подросткового возраста. Работа КДМ строится по принципам четырех «Д»: доступность, добровольность, доверие и доброжелательность [15].

В России КДМ созданы в ряде территорий – Санкт-Петербург, Уфа, Новосибирск, Республика Коми и др. КДМ организуются на базе учебных заведений (ВУЗ, средние специальные учебные заведения и др.). Штаты КДМ могут включать врачей – терапевта, ВОП, гинеколога, уролога, андролога, а также психолога, социального работника и юриста. В клиниках, дружественных к молодежи, проводятся профилактический осмотр, обследование и лечение пациентов, а также осуществляются консультации врачей специалистов (в клинике или по телефону). Посетителям предоставляется возможность просмотреть журналы, видеофильмы, получить буклеты, брошюры по ЗОЖ и планированию семьи, а также по контрацепции, профилактике алкоголизма и табакокурения, сведения по наркомании и инфекциям, передаваемым половым путем. Следует отметить, что профилактика в виде рекламы малоэффективна для молодежи. В КДМ используются активные формы профилактической работы: тренинги, шоу-программы, игровое анкетирование и др., которые осуществляются психологом с привлечением волонтеров по принципу «равный – равному».

Обсуждение

Государственная политика охраны здоровья населения должна строиться с позиций межведомственного сотрудничества по охране здоровья населения медицинских организаций, учреждений и структур общества. Результативность деятельности ЦМП, отделений и кабинетов медицинской профилактики и ЦЗ должна оцениваться на основе индикаторов качества профилактической работы с последующей оценкой их эффективности с использованием социологических исследований.

Профилактическая работа с населением должна носить активный характер и находиться под контролем врачей ПМСП – ВОП или участковых врачей, ответственных за здоровье пациентов. Работу ЦМП и ЦЗ необходимо строить в четкой преемственности с работой ВОП, участковых врачей, а также с другими структурными подразделениями, отвечающими за профилактическую работу с населением. Результативность профилактической деятельности ЦМП и ЦЗ следует использовать при разработке управленческих решений по реструктуризации службы ПМСП на муниципальном и региональном уровнях.

Меры по охране здоровья населения и профилактике хронических неинфекционных заболеваний не должны ограничиваться выявлением факторов риска

и пропагандой ЗОЖ, в профилактической деятельности нужно использовать активные формы работы с населением. В этом плане весьма значима и эффективна работа клиник, дружественных к молодежи, в которых активная профилактическая деятельность сопровождается своевременностью оказания медицинской помощи, устранением поведенческих факторов риска и заболеваемости. Актуальность развития КДМ определяется высокими показателями заболеваемости детей и подростков в РФ, в ее субъектах и Москве в частности. КДМ сотрудничают с учреждениями образования и социальной защиты, общественными и молодежными организациями, органами внутренних дел и СМИ. Клиники, дружественные к молодежи, являются современными формами активной профилактической работы с молодежью.

Заключение

Установлены более низкие показатели общей заболеваемости населения в Москве в сравнении с РФ и ЦФО. В то же время в Москве (2019 г.) отмечены более высокие показатели, чем в РФ, общей заболеваемости детей (0–14 лет): в Москве – 222 946,1, в РФ – 219 845,6, в ЦФО – 211 643,2 на 100 тыс. соответствующего населения. В Москве зарегистрированы более высокие показатели общей заболеваемости детей в классах: «травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин», «болезни органов дыхания», «новообразования» и др. Полученные результаты следует использовать руководителям органов и учреждений здравоохранения Москвы при разработке мероприятий профилактической работы с населением и в первую очередь с детьми (0–14 лет).

В целом при положительной оценке деятельности Центра и отделений медицинской профилактики Москвы следует отметить обилие задач, большой объем и разнонаправленность их деятельности, при этом не осуществляется оценка эффективности конечного результата проведенной профилактической работы. Основной причиной низкой эффективности профилактической работы ЦМП служит отсутствие индикаторов и оценки качества профилактической деятельности. Отсутствует преемственность в работе ЦЗ и территориальных поликлиник. Результаты обращения в ЦЗ не поступают к ВОП или участковому врачу. Учитывая значительные штаты медицинских работников, занятых в ЦЗ, а также высокую стоимость посещения ЦЗ и отсутствие информированности о результатах посещения ЦЗ участкового врача или ВОП, ответственных за здоровье пациента, следует задуматься о медико-организационной и экономической целесообразности работы ЦЗ. Реструктуризацию деятельности ЦЗ следует осуществлять с приоритетами профилактической работы с детским населением.

Основываясь на результатах исследования, можно заключить, что деятельность ЦМП и ЦЗ подлежит

реорганизации, следует ввести дополнительные функции и скорректировать уже имеющиеся задачи. Необходимо организовать преемственность в координации в работе ЦМП с параллельно созданной организационной структурой ЦЗ и врачами ПМСП. Кроме того, следует рекомендовать для внедрения клиники, дружественные к молодежи, как одну из эффективных форм профилактической работы с молодежью, в которых им оказывается комплексная лечебная, медико-психологическая и социальная помощь, а также осуществляется профилактическая работа, направленная на здоровьесбережение с учетом особенностей подростко-

вого возраста. Необходимо осуществлять внедрение КДМ в субъектах РФ, в частности в Москве.

Конфликт интересов

А.А. Калининская заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Лазарев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Алленов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Д. Мереккина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Калининская Алефтина Александровна, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6984-6536

Лазарев Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6574-7875

Алленов Андрей Михайлович, кандидат медицинских наук ведущий научный сотрудник отдела изучения образа жизни федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; доцент высшей школы управления здравоохранением федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8144-9421

Мереккина Мария Дмитриевна, аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2527-2606

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Information Form

Kalininskaya Aleftina A., PhD, Professor, Leading Researcher at the Public Health Research Department of the Federal State Budgetary Institution «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health», Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the Department of Public Health Research, State Budgetary Institution “Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7142-5503

Lazarev Andrey V., PhD, Researcher at the Federal State Budgetary Institution «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health», Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6574-7875

Allenov Andrey M., PhD, Senior Researcher at the Department of Lifestyle Health Studies, Federal Scientific State Budgetary Institution «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health», Moscow, Russian Federation; Associate Professor at the Graduate School of Healthcare Management, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8144-9421

Merekina Maria D., postgraduate student at the Department of Public Health, Health Care and Hygiene, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2527-2606

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прокофьева А.В., Лебедева-Несевря Н.А. Формирование здоровьесориентированного городского пространства как способ управления рисками здоровьем населения. Анализ риска здоровью. 2018; 3: 144-155. doi: 10.21668/health.risk/2018.3.16
2. Концептуальное видение «Здоровых городов» Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: <http://www.who.int/ru/health-topics/environment-and-health/urban-health/who/european-health-cities-network/health-cities-vision> (дата обращения 25.05.2021).
3. Eckert S., Kohier S. Urbanization and health in developing countries: a systematic review. World health & Population. 2014; 15(1): 7-20. doi: 10.12927/whp.2014.23722.
4. Christiani Y., Byles J.E., Tavener M., Dugdale P. Do women in major cities experience better health? A comparison of chronic conditions and their risk factors between Women living and other edibles in major cities in Indonesia. Global Health Action. 2015; 8(1): 1-9. doi: 10.3402/gha.v8.28540.
5. Mozaffarian D., Hao T., Rimm E.B., Willett W.C., Hu E.B. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. The New England Journal of Medicine. 2011; 364: 2392-2404. doi: 10.1056/NEJMoa1014296.
6. Rocha L.E., Thorson A.E., Lambiotte R. The Non-linear Health Consequences of Living in Larger Cities. Journal of Urban Health. 2015; 92(5): 785-799. doi: 10.1007/s11524-015-9976-x.
7. Донцов В.И., Крутько В.Н. Здоровьесбережение как современное направление профилактической медицины (обзор). Вестник восстановительной медицины. 2016; 1: 2-9.

8. Сабгайда Т.П., Павлов Н.Б. Возможность оценки результативности медицинской профилактики на основе данных статистической отчетности. Социальные аспекты здоровья населения. 2011; 1(17): 7-9.
9. Калининская А.А., Кузнецов С.И., Шляфер С.И., Гречко А.В., Волкова Н.В. Обеспеченность населения койками дневных стационаров в Самарской области. Главврач. 2002; 10: 20-22.
10. Общая заболеваемость всего населения России в 2012 году. Статистические материалы. ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава РФ. М.; 2013.
11. Общая заболеваемость всего населения России в 2013 году. Статистические материалы ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава РФ. М.; 2014.
12. Общая заболеваемость всего населения России в 2015 году. Статистические материалы ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава РФ. М.; 2016.
13. Общая заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава РФ. М.; 2018.
14. Общая заболеваемость всего населения России в 2019 году. Статистические материалы ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава РФ. М.; 2020.
15. Калининская А.А., Терентьева Д.С., Сулькина Ф.А., Маликова Л.М. Эффективные формы профилактической работы с подростками. Актуальные проблемы управления здоровьем населения: Юбилейный сборник научных трудов. Под общей ред. И.А. Камаева, В.М. Леванова. Нижний Новгород (Россия); 2017. с. 73-76.

REFERENCES

1. Prokofieva A.V., Lebedeva-Nesevrya N. A. Formation of a health-oriented urban space as a way of managing risks to public health. Health risk analysis. 2018; 3: 144-155. doi: 10.21668/health.risk/2018.3.16 (In Russian)
2. Conceptual vision of "Healthy Cities" World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/ru/health-topics/environment-and-health/urban-health/who/european-health-cities-network/health-cities-vision> (accessed 25.05.2021.) (In Russian)
3. Eckert S., Kohier S. Urbanization and health in developing countries: a systematic review. World health & Population. 2014; 15(1): 7-20. doi: 10.12927/whp.2014.23722.
4. Christiani Y., Byles J.E., Tavener M., Dugdale P. Do women in major cities experience better health? A comparison of chronic conditions and their risk factors between Women living and other edibles in major cities in Indonesia. Global Health Action. 2015; 8(1): 1-9. doi: 10.3402/gha.v8.28540.
5. Mozaffarian D., Hao T., Rimm E.B., Willett W.C., Hu E.B. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. The New England Journal of Medicine. 2011; 364: 2392-2404. doi: 10.1056/NEJMoa1014296.
6. Rocha L.E., Thorson A.E., Lambiotte R. The Non-linear Health Consequences of Living in Larger Cities. Journal of Urban Health. 2015; 92(5): 785-799. doi: 10.1007/s11524-015-9976-x.
7. Dontsov V. I., Krutko V. N. Health-saving as a modern direction of preventive medicine (review). Bulletin of Restorative Medicine. 2016; 1: 2-9. (In Russian)
8. Sabgaida T. P., Pavlov N. B. The possibility of evaluating the effectiveness of medical prevention on the basis of statistical reporting

- data. Social aspects of public health. 2011; 1(17): 7-9. (In Russian)
9. Kalininskaya A.A., Kuznetsov S.I., Shlyafar S.I., Grechko A.V., Volkova N.V. Provision of the population with beds day hospitals in the Samara region. Glavvrach. 2002; 10: 20-22 (in Russian)
10. The overall incidence of the entire population of Russia in 2012. Statistical materials of the FSBI TsNIIOIZ of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2013. (In Russian)
11. The overall incidence of the entire population of Russia in 2013. Statistical materials of the FSBI TsNIIOIZ of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2014. (In Russian)
12. The overall incidence of the entire population of Russia in 2015. Statistical materials of the Federal State Budgetary Institution TsNIIOIZ of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2016. (In Russian)
13. The overall incidence of the entire population of Russia in 2017. Statistical materials of the Federal State Budgetary Institution TsNIIOIZ of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2018. (In Russian)
14. The overall incidence of the entire population of Russia in 2019. Statistical materials of the Federal State Budgetary Institution TsNIIOIZ of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2020. (In Russian)
15. Kalininskaya A. A., Terentyeva D. S., Sulkina F. A., Malikova L. M. Effective forms of preventive work with adolescents. Actual problems of population health management: Jubilee collection of scientific papers. Under the general editorship of I. A. Kamaev, V. M. Levanov. Nizhny Novgorod (Russia); 2017: pp. 73-76 (In Russian)

Для цитирования: Калининская А.А., Лазарев А.В., Алленов А.М., Мерекина М.Д. Совершенствование организационных форм профилактической работы с населением в условиях мегаполиса. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3): 115-124. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-115-124

To cite: Kalininskaya A.A., Lazarev A.V., Allenov A.M., Merekina M.D. Improvement of organizational forms of preventive work with the population in the conditions of the megapolis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(3): 115-124. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-115-124

УДК 614.1

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-125-133

ПАРАМЕТРЫ СУБЪЕКТИВНО-ОБЪЕКТИВНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ЗДОРОВЬЯ СРЕДИ ЖЕНЩИН ОТКРЫТОЙ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Е.В. Акимова¹, М.И. Бессонова¹, В.В. Гафаров², М.М. Каюмова¹, Е.И. Гакова¹, А.М. Акимов¹

¹ Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Мельникайте, 111, Тюмень, Российская Федерация, 625026; ² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089

Основные положения

• Субъективно-объективный показатель здоровья – наиболее важный параметр, характеризующий особенности мотивации популяции к сохранению общественного здоровья. В российских и зарубежных эпидемиологических исследованиях установлены различия в отношении к своему здоровью в зависимости от индикаторов социального, экономического положения, гендерных различий, демоэкологического фактора, брачного статуса. На открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири среди женщин, являющихся наиболее уязвимой категорией населения в отношении психологической нагрузки, впервые определены параметры субъективно-объективного показателя здоровья. Полученные на модели г. Тюмень данные позволяют прогнозировать отклик населения на проведение профилактических программ, оценить предварительные объемы необходимой профилактической помощи, учесть материальные затраты, которых потребуют превентивные мероприятия, а также проанализировать эффективность возможного вмешательства.

Цель

Определение некоторых параметров субъективно-объективного показателя здоровья (отношения к здоровью и его самооценки) среди женщин открытой городской популяции.

Материалы и методы

Одномоментное эпидемиологическое исследование открытой популяции выполнено на репрезентативной выборке среди женщин трудоспособного возраста (25–64 лет) Центрального административного округа Тюмени, стратифицированной по возрасту (1 000 женщин, отклик 70,3%). Отношение населения к своему здоровью установлено при использовании жестко стандартизированной анкеты ВОЗ «Знание и отношение к своему здоровью» программы «МОНИКА-психосоциальная».

Результаты

Данные одномоментного эпидемиологического исследования показали низкую ответственность за свое здоровье среди работающих женщин (36,5–46,7%), преимущественно негативную самооценку здоровья (70,0%), а также низкую ответственность в отношении сердечно-сосудистого здоровья в женской популяции (пятая часть популяции доверялась только своему самочувствию, а более половины популяции не обратилось бы за медицинской помощью при слабо выраженной боли в области сердца). В диапазоне от молодого к среднему возрасту отмечена тенденция роста негативной самооценки здоровья, а также повышения доверия общему осмотру врача без дополнительных исследований.

Заключение

Субъективно-объективный показатель здоровья населения требует активного изучения в популяциях и может служить научной основой для разработки и внедрения комплексных профилактических программ с учетом гендерных и возрастных особенностей и рисков.

Ключевые слова

Открытая популяция • Женщины • Отношение к здоровью • Самооценка здоровья

Поступила в редакцию: 29.06.2022; поступила после доработки: 03.08.2022; принята к печати: 31.08.2022

Для корреспонденции: Екатерина Викторовна Акимова, akimovaEV@infarkta.net; адрес: ул. Мельникайте, 111, Тюмень, Россия, 625026

Corresponding author: Ekaterina V. Akimova, akimovaev@infarkta.net; address: 111, Melnikaite St., Tomsk, Russia, 625026

PARAMETERS OF THE SUBJECTIVE AND OBJECTIVE INDICATOR OF HEALTH AMONG WOMEN OF URBAN POPULATION

E.V. Akimova¹, M.I. Bessonova¹, V.V. Gafarov², M.M. Kayumova¹, E.I. Gakova¹, A.M. Akimov¹

¹ Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science", 111, Melnikaite St., Tomsk, Russian Federation, 625026; ² Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089

Highlights

• The subjective and objective indicator of health is the most important parameter characterizing the motivation of the population to preserve public health. In Russian and foreign epidemiological studies, differences in attitude to one's health are dependent upon social and economic status, gender differences, ecology, and marital status. For the first time, the parameters of the subjective and objective indicator of health were determined among women in the population of a medium-sized urban city in Western Siberia. It must be mentioned that women remain to be the most vulnerable category of the population in terms of psychological stress. The data obtained using Tyumen's population will assist in the prediction of the population's response to preventive programs, estimation of the amount of preventive care needed, taking into account the expenses, and analysis of the effectiveness of possible intervention.

Aim To determine some parameters of the subjective and objective indicator of health (health attitudes and health self-assessment) among women in urban population.

Methods The epidemiological study included a representative sample of women of working age (25–64 years old) residing in the Central Administrative District of Tyumen, stratified by age (1 000 women, response rate 70.3%). The attitude of the population towards health was assessed using the standard WHO MONICA-psychosocial questionnaire "Awareness and Attitude towards Health".

Results The obtained data revealed low responsibility for health among working age women (36.5–46.7%), and predominantly negative self-assessment of health (70.0%). The results showed a low responsibility for cardiovascular health in the female population (a fifth of the population trusted only their own feelings, and more than half of the population would not seek medical help for mild pain in the chest). A trend towards increasing negative self-assessment of health and increasing trust in the examination of a physician without additional examination was noted in the participants in young to middle age range.

Conclusion The subjective and objective indicator of population's health requires further studies and can be used as a basis for the development and implementation of comprehensive preventive programs that take into account gender and age-dependent features and risks.

Keywords Urban population • Women • Attitude to health • Self-assessment of health

Received: 29.06.2022; received in revised form: 03.08.2022; accepted: 31.08.2022

Список сокращений

СВП – стандартизованный по возрасту показатель ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СЗ – самооценка здоровья ФР – факторы риска

Введение

Субъективно-объективный показатель здоровья населения представляет собой комплекс медицинских и социальных аспектов, отражающих в частности отношение к здоровью, а также уровень вовлеченности населения в процесс укрепления здоровья, самооценку здоровья (СЗ) и информированность о факторах риска (ФР) – как сердеч-

но-сосудистых (ССЗ), так и других хронических неинфекционных заболеваний [1]. Показатели отношения к своему здоровью, профилактике и лечению ССЗ, информированности о ФР хронических неинфекционных заболеваний, возможностях их лечения и профилактики проанализированы в рамках международного эпидемиологического проекта ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная» [1, 2].

Многими авторами показано, что низкая медицинская грамотность населения, отсутствие осознанной необходимости заботиться о своем здоровье ведут к быстрому истощению ресурсов организма, раннему старению и снижению продолжительности жизни [3–5]. В последнее десятилетие в целом отмечена тенденция повышения медицинской грамотности населения в отношении ФР развития ССЗ, причем по основным позициям субъективно-объективного показателя здоровья населения и связанными с ними неконвенционными ФР ССЗ определены существенные гендерные особенности, отражающие между тем более пессимистическую позицию в женских популяциях [2, 6, 7]. Ряд отечественных исследований, как на неорганизованных, так и организованных популяциях, посвящен изучению субъективно-объективного показателя здоровья женщин, при этом выявлено, что женщины преимущественно более негативно оценивают свое здоровье [2, 4, 6]. Показатель высокой СЗ определен лишь у 22% женщин, тогда как в европейских странах негативно относилось к своему здоровью менее десятой части населения [6–9]. При изучении ассоциаций распространенности ССЗ и их конвенционных и неконвенционных ФР с отношением к своему здоровью продемонстрирован негативный рост субъективно-объективного показателя здоровья в рисковенных группах населения [10, 11].

Формированию медицинской грамотности населения способствует создание государственных профилактических программ, научной базой для которых должны служить эпидемиологические исследования по изучению конвенционных и неконвенционных ФР ССЗ [12, 13]. Такие исследования, согласно основным эпидемиологическим канонам, необходимо проводить в каждом отдельно взятом регионе, в связи с чем определение субъективно-объективного показателя здоровья населения в возрастном и гендерном аспектах становится чрезвычайно актуальным [5, 13–15].

Целью исследования явилось определение некоторых параметров субъективно-объективного показателя здоровья (отношения к здоровью и его самооценки) среди женщин открытой городской популяции.

Материалы и методы

Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено в течение 2016 г. в рамках кардиологического скрининга на открытой городской популяции среди лиц женского пола трудоспособного возраста – 25–64 лет (на модели г. Тюмень). Из избирательных списков граждан Центрального административного округа Тюмени в компьютерном варианте методом генерации случайных

чисел сформирована репрезентативная выборка в количестве 1 000 женщин, по 250 человек в каждой из четырех возрастных групп (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет). Отклик на кардиологический скрининг составил 70,3%. От каждого респондента получено информированное согласие на участие в исследовании.

В рамках проведенного эпидемиологического исследования использована жестко стандартизованная анкета «Знание и отношение к своему здоровью» программы ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная», включавшая 33 вопроса с фиксированными ответами. Субъективно-объективный показатель здоровья населения установлен на основании 13 вопросов анкеты, которые освещали отношение к здоровью, профилактике и медицинской помощи [16]. В раздел результатов исследования вынесены некоторые параметры субъективно-объективного показателя здоровья населения в соответствии с приоритетами ответов на заданный вопрос респондентам либо статистически значимые тенденции в возрастном диапазоне.

Для сбора первичной научной информации применен сплошной опросный метод путем самозаполнения анкеты. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике филиала ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАН «Тюменский кардиологический центр» (№ 63 от 21 мая 2012 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью пакета по медицинской информации IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp., США). Для проверки статистической значимости различий между группами использован критерий χ^2 (Пирсона). Статистически значимые различия были приняты при уровне значимости $p < 0,05$ с доверительным интервалом 95%. Репрезентативность выборки обоснована стандартизацией основных показателей при сравнении генеральной и выборочной совокупности. Так, для сравнения параметров субъективно-объективного показателя здоровья (отношения к здоровью и его самооценки) применен прямой метод стандартизации. Для стандартизации показателей использована возрастная структура городского женского населения РФ в диапазоне 25–64 лет по категориям: 25–34, 35–44, 45–54, 55–64. Для каждой возрастной группы частоту случаев по каждому изучаемому параметру умножали на число лиц генеральной совокупности этого возраста. В результате по каждому параметру получен стандартизованный по возрасту показатель (СВП) – число случаев, которое наблюдалось бы в выборочной совокупности, если бы там была такая же возрастная структура, как в генеральной совокупности [17].

Результаты

Анализ показал, что почти у 50% женщин тюменской популяции выявлена крайне низкая ответственность за свое здоровье, поскольку на вопрос предложенной анкеты об их предполагаемых действиях при плохом самочувствии на рабочем месте около половины женщин ответили, что продолжали бы работать. Тех, кто при ухудшении самочувствия сокращал бы работу и отдыхал, оказалось менее 40%, а обратилась бы к врачу при таких обстоятельствах лишь седьмая часть женщин открытой популяции. В возрастных категориях по всем трем вариантам ответов предложенного теста статистически значимых различий не выявлено (рис. 1).

При повышении температуры или наличии симптомов гриппа ответственность женщин за состояние своего здоровья также оставалась низкой – более трети представительниц тюменской популяции, как правило, продолжали бы работать как обычно. Половина женской популяции при таких обстоятельствах предполагала оставаться дома и делать все возможное, чтобы поскорее вернуться на работу. На пассивный вариант – остаться дома до улучшения самочувствия – ориентировалось менее седьмой части женщин тюменской популяции. В возрастных категориях по всем трем вариантам ответов предложенного теста статистически значимых различий также не зарегистрировано (см. рис. 1).

Третий вопрос анкеты касался возможных вариантов действий женской популяции при появлении первых признаков нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы. Так, более половины

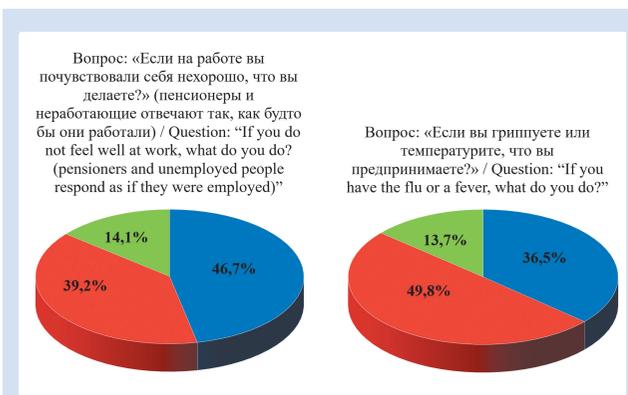


Рисунок 1. Стандартизованный по возрасту показатель ответственности за свое здоровье среди женщин открытой городской популяции

Примечание: А: 46,7% – «продолжаю работу», 39,2% – «сокращаю работу и отдыхаю», 14,1% – «обращаюсь к врачу»; В: 36,5% – «работаю как обычно», 49,8% – «остаюсь дома и делаю все возможное, чтобы поскорее вернуться на работу», 13,7% – «остаюсь дома до тех пор, пока не почувствую себя лучше».

Figure 1. Age-standardized indicator of responsibility for health among women in urban population

Note: А: 46.7% – I continue to work, 39.2% – I reduce the work load and rest, 14.1% – I make an appointment with a doctor; В: 36.5% – I work as usual, 49.8% – I stay at home and do my best to return to work as soon as possible, 13.7% – I stay at home until I feel better.

женщин Тюмени ответили, что обратятся к врачу при сильной боли или неприятном ощущении в области сердца, но не обратятся, если эта боль или неприятное ощущение выражены слабо. Практически одна треть тюменской популяции была готова обратиться к врачу при появлении любой боли или неприятного ощущения в области сердца, а минимальная часть обследуемых женщин оказалась категорически отрицательно настроенной к обращению за медицинской помощью даже при сильной боли или неприятном ощущении в области сердца. В то же время женщин, регулярно посещающих врача вне зависимости от каких-либо болей или неприятных ощущений в области сердца, в популяции оказалось менее 10%. В возрастных категориях по четырем вариантам ответов предложенного теста статистически значимых различий не обнаружено (рис. 2).

В отношении женщин тюменской популяции к диагностике ССЗ мнение тех, кто доверял своему самочувствию и считал, что не боится, если

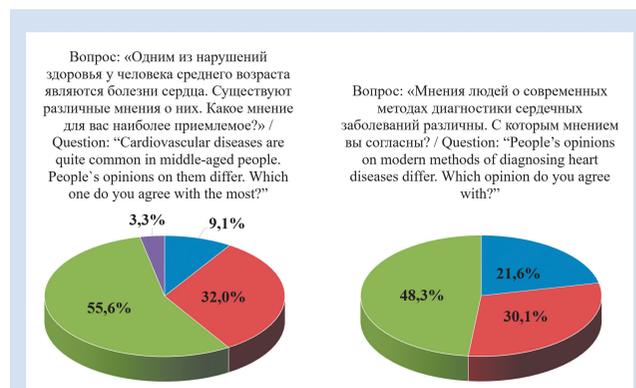


Рисунок 2. Стандартизованный по возрасту показатель отношения к сердечно-сосудистому здоровью женщин открытой городской популяции

Примечание: А: 9,1% – «Независимо, чувствую ли я какие-либо боли или неприятные ощущения в области сердца, я регулярно проверяюсь у врача»; 32,0% – «Я обратился бы к врачу при появлении любой боли или неприятного ощущения в области сердца»; 55,6% – «Я обратился бы к врачу при сильной боли или неприятном ощущении в области сердца, но не обратился бы, если эта боль или неприятное ощущение были бы слабо выражены»; 3,3% – «Я не обратился бы к врачу даже при появлении сильной боли или неприятного ощущения в области сердца»; В: 21,6% – «Я доверяю своему самочувствию. Если я чувствую себя хорошо, это значит, что я не боюсь»; 30,1% – «Врач знает больше меня. Если он осмотрел меня и сказал, что я болен или здоров, я ему верю»; 48,3% – «Я не обязательно соглашусь с мнением врача после общего осмотра, пока специалистами не будут проведены тщательные исследования».

Figure 2. Age-standardized indicator of attitude towards cardiovascular health in women in urban population

Note: А: 9.1% – Regardless of whether I feel any pain or discomfort in the heart, I regularly visit the doctor; 32.0% – I would make an appointment if I had any pain or discomfort in the heart. But I would not make an appointment if the pain was mild; 3.3% – I would not make an appointment even if the pain was severe; В: 21.6% – I trust my feelings. If I feel good, it means that I am healthy; 30.1% – The doctor knows more than me. If he examined me and said that I was sick or healthy, I believe him; 48.3% – I would not necessarily agree with the opinion of the doctor following general examination, until specialists conduct thorough tests.

чувствует себя хорошо, составило пятую часть открытой популяции (СВП 21,6%). Около половины опрошенных женщин тюменской популяции не соглашались с мнением врача после общего осмотра до проведения специалистами подробного обследования (СВП 48,3%). Вместе с тем без дополнительных обследований доверяло общему осмотру врача около третьей части женской популяции (СВП 30,1%) (см. рис. 2).

В соответствии с рис. 3, по этому параметру установлены статистически значимые различия между младшей возрастной группой (25–34 лет) с меньшей долей лиц, готовых доверять только общему осмотру врача без дополнительных исследований, и группой зрелого возраста (45–54 лет), в которой таких лиц было существенно больше (23,8–35,8%, $p < 0,001$) (см. рис. 3). По другим позициям статистически значимых различий в возрастных категориях не выявлено.

Относительно СЗ в целом в популяции 70,0% обследованных женщин указали, что они больны или не совсем здоровы. С ответом «совершенно здоров» независимо от возраста выступило минимальное число женщин. Самооценку «здоровье хорошее» и «здоров» закономерно чаще давали женщины младшей возрастной категории (25–34 лет), однако различия показателей с увеличением возраста были статистически незначимыми (рис. 4).

В категории «не совсем здоров» показатель по возрасту распределился практически равномерно, показатель «болен» был минимальным в возрастной категории 35–44 лет и существенно различался в категориях 45–54 (2,4–8,2%, $p < 0,05$) лет и 55–64 (2,4–7,4%, $p < 0,05$) года (рис. 5).

Таким образом, у женщин открытой городской популяции установлена в целом низкая ответственность за свое здоровье и в соответствии с этим пониженная его самооценка с недостаточно выраженным уровнем доверия службе здравоохранения.

Вопрос: «Мнения людей о современных методах диагностики сердечных заболеваний различны. С которым мнением вы согласны?» / Question: "People's opinions on modern methods of diagnosing heart diseases differ. Which opinion do you agree with?"

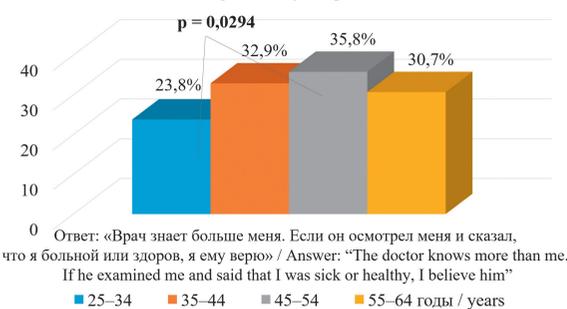


Рисунок 3. Отношение к диагностике сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин открытой городской популяции в возрастном диапазоне

Figure 3. Attitude towards the diagnosis of cardiovascular disease among women in urban population in the age range

Обсуждение

Результаты исследования показали, что в открытой популяции среди женщин среднеурбанизированного города Западной Сибири превалировала низкая ответственность за свое здоровье в возрастном диапазоне 25–64 лет, уровень доверия службе здравоохранения также был слабо выраженным. Логическим завершением этой ситуации явилась и чрезвычайно негативная СЗ, в целом превалирующая над его позитивной самооценкой. Известно, что субъективная СЗ населения служит важнейшим индикатором здоровья популяции. Важность СЗ возрастает с учетом того, что негативная самооценка связана с большим риском развития и фатальных исходов ССЗ в сравнении с достаточной и высокой СЗ независимо от традиционных ФР [8, 9]. В ранних исследованиях на тюменской популяции определена тенденция роста негативной СЗ в группах лиц обоего пола при наличии ишемической болезни сердца, причем у женщин такая тенденция была более выраженной по сравнению с мужчинами [18]. В целом результаты отечественных исследований

Вопрос: «Как вы оцениваете состояние своего здоровья?» / Question "How do you assess your health?"

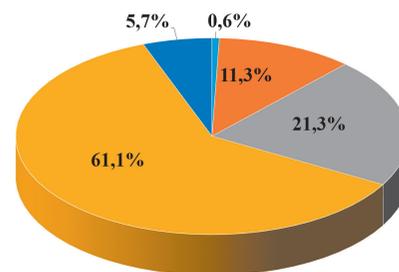


Рисунок 4. Стандартизованный по возрасту показатель самооценки здоровья среди женщин открытой городской популяции

Примечание: 0,6% – «совершенно здоров»; 11,3% – «здоровье хорошее»; 21,3% – «здоров»; 61,1% – «не совсем здоров»; 5,7% – «болен».

Figure 4. Age-standardized indicator of self-assessed health among women in urban population

Note: 0.6% – perfectly healthy; 11.3% – good health; 21.3% – healthy; 61.1% – not quite healthy; 5.7% – I am sick.

Вопрос: «Как вы оцениваете состояние своего здоровья?» / Question: "How do you assess your health?"

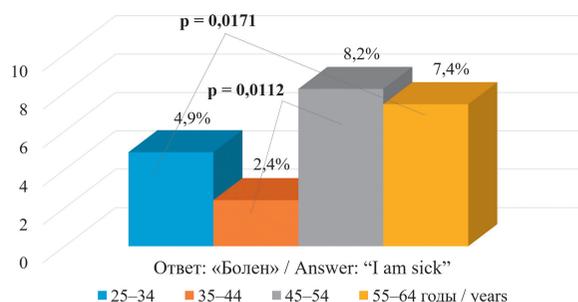


Рисунок 5. Негативная самооценка здоровья среди женщин открытой городской популяции в возрастном диапазоне

Figure 5. Negative self-assessment of health among women in urban population in the age range

свидетельствуют о значительном превышении доли лиц с низкой СЗ среди российского населения в сравнении с европейскими популяциями и развивающимися странами [6–9]. В то же время выраженное варьирование показателей отношения населения к своему здоровью, профилактике заболеваний и медицинской помощи в российских популяциях, на наш взгляд, в большей мере обусловлено использованием авторами разного опросного инструментария, чем истинным различием показателей [4, 5, 14].

Результаты представленного исследования показывают крайне низкую ответственность за свое здоровье среди тюменских женщин, в особенности это касается желаний продолжать работу в стандартном режиме, несмотря на плохое самочувствие. Такое решение принимало около половины женской популяции, тем не менее также половина опрошенных при повышении температуры или появлении симптомов гриппа предпочитала оставаться дома и принять все возможные меры, чтобы скорее вернуться на работу. Вероятно, это можно обосновать и данными в отношении стресса на работе, полученными на тюменской популяции в наших предыдущих исследованиях, в которых высокая ответственность на рабочем месте среди женщин существенно превышала таковую у мужчин и в то же время являлась значимым стрессовым ФР развития ССЗ [19]. Вместе с тем низкую ответственность за свое здоровье среди женщин можно объяснить и с позиции распространенности психосоциальных ФР ССЗ: стресс на работе и в семье, приоритеты семьи над собственными приоритетами, ответственность за детей. Высокая распространенность психосоциальных ФР в женских популяциях, ассоциированная с субъективно-объективным показателем здоровья населения, продемонстрирована в работах как зарубежных, так и отечественных ученых [13, 20].

В отношении доверия врачу и службе здравоохранения в контексте ответственности за свое здоровье результаты представляются неблагоприятными. Так, при появлении болей или неприятных ощущений в области сердца только треть женщин тюменской популяции могла принимать адекватные решения. Вместе с тем половина населения лишь при появлении сильных болей в области сердца готова была обратиться за медицинской помощью. Полученные данные обеспечивают концептуальную основу для исследования психосоциальных факторов кардиоваскулярного риска, влияющих на здоровье, а также свидетельствуют о необходимости расширения информационного блока в рамках проведения популяционной стратегии первичной профилактики ССЗ [14].

Концепция ФР в настоящее время остается об-

щепринятой стратегией первичной профилактики ССЗ. В российских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике пересмотра 2017 г. основное внимание уделено профилактике ССЗ, в связи с чем рекомендации в большей степени посвящены изменению образа жизни и контролю основных факторов сердечно-сосудистого риска [21]. Полученные в настоящем исследовании результаты дают государственным структурам, принимающим решения на региональном уровне, понимание того, как с наибольшей эффективностью управлять здоровьем населения, уделяя приоритетное внимание профилактическим мерам, и, следовательно, правильно распределять ресурсы здравоохранения [12, 22].

Заключение

Необходимым условием эффективности программы профилактики ССЗ среди женщин трудоспособного возраста являются изучение субъективно-объективного показателя здоровья населения и использование полученных результатов.

Данные одномоментного эпидемиологического исследования показали низкую ответственность за свое здоровье среди работающих женщин (36,5–46,7%), преимущественно негативную СЗ (70,0%), а также низкую ответственность в отношении сердечно-сосудистого здоровья в женской популяции (пятая часть популяции доверяла только своему самочувствию, а более половины популяции не обратилось бы за медицинской помощью при слабо выраженной боли в области сердца). В возрастном диапазоне от молодого к среднему возрасту отмечена тенденция роста негативной СЗ, а также повышения доверия общему осмотру врача без дополнительных исследований.

Таким образом, субъективно-объективный показатель здоровья населения требует активного изучения в популяциях и может служить научной основой для разработки и внедрения комплексных профилактических программ с учетом гендерных и возрастных особенностей и рисков.

Конфликт интересов

Е.В. Акимова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Бессонова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Гафаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.М. Каюмова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.И. Гакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Акимов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Акимова Екатерина Викторовна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9961-5616

Бессонова Марина Игоревна, директор Тюменского кардиологического научного центра – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2686-3715

Гафаров Валерий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5701-7856

Каюмова Марина Михайловна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5326-119X

Гакова Екатерина Ивановна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8662-8760

Акимов Александр Михайлович, кандидат социальных наук старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5152-8460

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Information Form

Akimova Ekaterina V., PhD, Head of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9961-5616

Bessonova Marina I., Director of the Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2686-3715

Gafarov Valery V., PhD, Professor, Head of the Laboratory of Psychological and Sociological Issues of General Medical Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5701-7856

Kayumova Marina M., PhD, Researcher at the laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5326-119X

Gakova Ekaterina I., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8662-8760

Akimov Alexander M., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease, Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5152-8460

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tunstall-Pedoe H. editors. MONICA. Monograph and Multimedia Sourcebook. Geneva: WHO; 2003. 244 p.
2. Гафаров В.В., Громова Е.В., Гагулин А.В., Гафарова А.В., Панов Д.О. Половые различия по информированности и отношению к своему здоровью как субъективно-объективный показатель здоровья населения в России/Сибири (программа ВОЗ “MONICA-психосоциальная”, НАПЕЕ). Терапевтический архив. 2015;1:14-26.
3. Казин Э. М., Птахина Ю. А., Красношлыкова О. Г., Свиридова И.А., Кошко Н.Н., Шерер Т.И. Особенности взаимосвязей между психолого-педагогическими и медикосоциальными характеристиками и формированием социального опыта старшеклассников интернатных учреждений. Вестник Кемеровского государственного университета. 2016;4:142-51.
4. Алиева Л. А. Самооценка здоровья и образ жизни работников промышленных предприятий. Профилактическая медицина. 2010;1:29-31.
5. Кавешников В.С., Серебрякова В.А., Трубачева И.А. Отношение к своему здоровью, его параметры и самооценка среди участников профилактической акции. Сибирский медицинский журнал. 2014. 29. 115-122.
6. Каюмова М.М., Акимов А.М., Горбунова Т.Ю., Гафаров В.В. Самооценка состояния здоровья мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири: гендерные особенности. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (5): 149–155. doi: 10.15372/SSMJ20190518.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(1):4-9.
8. Alexopoulos E.C., Geitona M. Self-Rated Health: Inequalities and Potential Determinants. Int J Environ Res Public Health. 2009; 6(9): 2456-2469. doi:10.3390 / ijerph6092456
9. Au N., Johnston D.W. Self-assessed health: What does it mean and what does it hide? Social Science and Medicine. 2014;121:21-28. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.10.007
10. Rowlands G.P., Mehay A., Hampshire S., Phillips R., Williams P., Mann A., Steptoe A., Walters P., Tyllee A.T. Characteristics of people with low health literacy on coronary heart disease GP registers in South London: a cross-sectional study. BMJ. 2013;3:18-503. doi:10.1136/bmjopen-2012-001503
11. Ekenga V., Skomo M. Impact of Pharmacist Obesity Diagnosis Education on Patient Self-Rated Health and Health Behavior: A Pilot Study. Journal of Obesity and Chronic Diseases. 2017;2(1):39-42. doi: 10.17756/jocd.2017-007
12. Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2021;93(1):4-6. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200543
13. Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Взаимосвязь враждебности с информированностью о здоровье и другими психосоциальными факторами в открытой популяции женщин 25-64 лет в Новосибирске. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):16-21.
14. Погосова Н.В., Юсубова А.И., Юферева Ю.М., Аушева А.К., Карпова А.В., Выгодин В.А. Влияние профилактического консультирования с дистанционной поддержкой на мотивацию к изменению образа жизни у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Кардиология. 2020;60(5):41–46. doi: 10.18087/cardio.2020.5.n1009
15. Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. Терапевтический архив. 2016; 88(1):4-10. doi: 10.17116/terarkh20168814-10.
16. McKee M. Monica monograph and multimedia sourcebook. JR Soc Med. 2003;96(12):613-614.
17. Решетников А.В. Методология исследований в социологии медицины. М: Медицина; 2000. 238 с.
18. Акимова Е.В., Гафаров В.В. Результаты одномоментного скринингового исследования распространенности ИБС в выборке населения Тюмени. Терапевтический архив. 2001; 73(1): 18 21.
19. Акимов А.М., Гакова Е.И., Акимова А.А., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Ассоциации параметров стресса на рабочем месте и характера труда у женщин открытой городской популяции. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2016;31(4):76–79. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-4-76-79
20. Abbas J., Aqeel M., Shaher B., Sundas J., Zhang W. The moderating role of social support for marital adjustment, depression, anxiety, and stress: Evidence from Pakistani working and nonworking women. J Affect Disord. 2019; 244: 231-238. doi:10.1016/j.jad.2018.07.071
21. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
22. Jefferson P.N., Pryor F.L. Does Labor Market Status Influence Self-Assessed Health? International Advances in Economic Research. 2013;20(1):45–56. doi: 10.1007/s11294-013-9451-y

REFERENCES

1. Tunstall-Pedoe H. editors. MONICA. Monograph and Multimedia Sourcebook. Geneva: WHO; 2003. 244 p.
2. Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V., Panov D.O. Gender differences in health awareness and attitudes as a subjective-objective health index in the population of Russia/Siberia (WHO MONICA-psychosocial program, NAPEE project. Terapevticheskii arkhiv. 2015;1:14-26. (In Russian)
3. Kazin E.M., Ptakhina Yu.A., Krasnoslykova O.G., Sviridova I.A., Koshko N.N., Sherer T.I. Peculiarities of the relationship between psychological, pedagogical and medico-social characteristics and the formation of social experience of senior pupils of boarding schools. Bulletin of the Kemerovo State University. 2016;4: 142-51. (In Russian)
4. Alieva L.A. Self-assessment of health and lifestyles

of workers in industrial enterprises. Preventive Medicine. 2010;1:29-31. (In Russian)

5. Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.A., Trubacheva I.A. Health attitudes, their parameters, and self-esteem health in participants of the preventive effort. Siberian Journal of Medicine. 2014;29:115-122. (In Russian)

6. Kayumova M.M., Akimov A.M., Gorbunova T.Yu., Gafarov V.V. Self-assessment of health in men and women of the open population of the medium-urbanized city of Western Siberia: gender peculiarities. Siberian scientific medical journal. 2019;39 (5):149-155. doi: 10.15372/SSMJ20190518. (In Russian)

7. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population. Cardiovascular therapy and prevention. 2005; 4(1). 4-9. (In Russian)

8. Alexopoulos E.C., Geitona M. Self-Rated Health: Inequalities and Potential Determinants. Int J Environ Res Public Health. 2009; 6(9): 2456-2469. doi:10.3390 / ijerph6092456

9. Au N., Johnston D.W. Self-assessed health: What does it mean and what does it hide? Social Science and Medicine. 2014;121:21-28. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.10.007

10. Rowlands G.P., Mehay A., Hampshire S., Phillips R., Williams P., Mann A., Steptoe A., Walters P., Tyllee A.T. Characteristics of people with low health literacy on coronary heart disease GP registers in South London: a cross-sectional study. BMJ. 2013;3:18-503. doi:10.1136/bmjopen-2012-001503

11. Ekenga V., Skomo M. Impact of Pharmacist Obesity Diagnosis Education on Patient Self-Rated Health and Health Behavior: A Pilot Study. Journal of Obesity and Chronic Diseases. 2017;2(1):39-42. doi: 10.17756/jocd.2017-007

12. Boytsov S.A., Drapkina O.M. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. Terapevticheskii Arkhiv. 2021;93(1):4-6. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200543 (In Russian)

13. Gafarov V.V., Panov D.O., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V. An association of hostility with awareness of health and other psychosocial factors in an open female

population aged 25-64 years in Novosibirsk. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(1):16-21. (In Russian)

14. Pogosova N.V., Yusubova A.I., Yufereva Yu.M., Ausheva A.K., Karpova A.V., Vygodin V.A. The Effects of Preventive Counseling Followed by Remote Support Via Telephone on the Motivation to Change Lifestyle in Patients With High and Very High Cardiovascular Risk. Kardiologiya. 2020;60(5). doi: 10.18087/cardio.2020.5.n1009 (In Russian)

15. Boytsov S. A. Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases. Terapevticheskii arkhiv. 2016; 88(1):4-10. doi: 10.17116/terarkh20168814-10. (In Russian)

16. McKee M. Monica monograph and multimedia sourcebook. JR Soc Med. 2003;96(12):613-614.

17. Reshetnikov A.V. Research methodology in the sociology of medicine. Moscow: Medicina; 2000. (In Russian)

18. Akimova E.V., Gafarov V.V. Results of a one-step screening study of the prevalence of coronary artery disease in a sample of the population of Tyumen. Terapevticheskii arkhiv. 2001; 73(1):18-21. (In Russian)

19. Akimov A.M., Gakova E.I., Akimova A.A., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. The associations between parameters of stress in the workplace and nature of work in women of the urban population. The Siberian medical Journal (Tomsk). 2016;31(4):76-79. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-4-76-79 (In Russian)

20. Abbas J., Aqeel M., Shaher B., Sundas J., Zhang W. The moderating role of social support for marital adjustment, depression, anxiety, and stress: Evidence from Pakistani working and nonworking women. J Affect Disord. 2019; 244: 231-238. doi:10.1016/j.jad.2018.07.071

21. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 (In Russian)

22. Jefferson P.N., Pryor F.L. Does Labor Market Status Influence Self-Assessed Health? International Advances in Economic Research. 2013;20(1):45-56. doi: 10.1007/s11294-013-9451-y

Для цитирования: Акимова Е.В., Бессонова М.И., Гафаров В.В., Каюмова М.М., Гакова Е.И., Акимов А.М. Параметры субъективно-объективного показателя здоровья среди женщин открытой городской популяции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3): 125-133. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-125-133

To cite: Akimova E.V., Bessonova M.I., Gafarov V.V., Kayumova M.M., Gakova E.I., Akimov A.M. Parameters of the subjective-objective indicator health among women of open urban population. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(3): 125-133. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-125-133



УДК 617-089.844

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-134-142

РОЛЬ СУГАММАДЕКСА ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА СОСУДАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н.В. Прасолов¹, Е.М. Шулуток², А.Э. Васильев¹, Д.Г. Гительзон¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Российская Федерация, 125167; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 125993

Основные положения

• В статье обсуждаются особенности проведения общей анестезии пациентам с сосудистыми заболеваниями головного мозга с использованием релаксант-связывающего агента сугаммадекса.

Цель	Оценка эффективности сугаммадекса при эндоваскулярных вмешательствах на сосудах головного мозга.
Материалы и методы	В исследование включены 57 пациентов, которым выполнено рентгенэндоваскулярное вмешательство на сосудах головного мозга в условиях общей анестезии. В исследуемую группу вошли 29 больных, которым вводили сугаммадекс – релаксант-связывающий агент рокурония. Группу сравнения составили 28 пациентов, которым декураризация не выполнена (n = 13) или проведена с помощью неостигмина (n = 15). Для контроля состояния нейромышечной функции использован метод акселерометрического мониторинга.
Результаты	Время начала действия и клиническая продолжительность действия рокурония в дозе 0,9 мг/кг не различались в группах. Время восстановления нейромышечной проводимости после введения сугаммадекса составило 2,14 [1,67; 2,59] мин в сравнении с 35,8 [31,5; 40,4] мин при спонтанном восстановлении и 22,1 [16,8; 27,3] мин при восстановлении, индуцированным неостигмином (p<0,001). Не зафиксировано каких-либо побочных и аллергических реакций после введения релаксант-связывающего агента.
Заключение	Использование специфического антидота сугаммадекса для устранения эффекта рокурония позволяет в течение 2–3 мин полностью восстановить нейромышечное проведение и оценить неврологический статус пациентов сразу после окончания эндоваскулярного вмешательства на сосудах головного мозга.
Ключевые слова	Эндоваскулярные нейрохирургические вмешательства • Рокуроний • Сугаммадекс

Поступила в редакцию: 26.04.2022; поступила после доработки: 18.05.2022; принята к печати: 06.06.2022

THE ROLE OF SUGAMMADEX IN ENDOVASCULAR INTERVENTIONS ON CEREBRAL VESSELS

N.V. Prasolov¹, E.M. Shulutko², A.E. Vasiliev¹, D.G. Gitelson¹

¹ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Hematology”, 4, Noviy Zykovskii Dr., Moscow, Russian Federation, 125167; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2/1, Barricadnaya St., bld. 1, Moscow, Russian Federation, 125993

Highlights

• The article discusses the features of general anesthesia in patients with cerebrovascular diseases using the relaxant binding agent sugammadex.

Для корреспонденции: Николай Васильевич Прасолов, prasolov65@mail.ru; адрес: Новый Зыковский проезд, 4, Москва, Россия, 125167

Corresponding author: Nikolay V. Prasolov, prasolov65@mail.ru; 4, Noviy Zykovskii Dr., Moscow, Russia, 125167

Aim	To evaluate the effectiveness of sugammadex in endovascular management of cerebrovascular diseases.
Methods	The study included 57 patients who underwent endovascular treatment of cerebrovascular disease under general anesthesia. The experimental group included 29 patients who were injected with sugammadex - a selective relaxant binding agent for reversal of neuromuscular block induced by rocuronium. The comparison group included 28 patients who did not undergo decurarization (n = 13), or it was performed with neostigmine (n = 15). Acceleromyography was used to monitor the state of neuromuscular function.
Results	Onset of action and duration of action of rocuronium at a dose of 0.9 mg/kg did not differ between the groups. The neuromuscular recovery time was 2.14 [1.67; 2.59] minutes after administration of sugammadex, compared with spontaneous 35.8 [31.5; 40.4] minutes and neostigmine-induced 22.1 [16.8; 27.3] minutes (p<0.001). No adverse or allergic reactions were noted after administration of the relaxant binding agent.
Conclusion	Using a specific antidote sugammadex to eliminate the effect of rocuronium helps to restore neuromuscular function within 2–3 minutes and assess the neurological status of patients immediately after the endovascular treatment of cerebrovascular disease.
Keywords	Endovascular neurointerventions • Rocuronium • Sugammadex

Received: 26.04.2022; received in revised form: 18.05.2022; accepted: 06.06.2022

Список сокращений

ВНД – время начала действия	НМБ – нейромышечный блок
КПД – клиническая продолжительность действия	НМП – нейромышечное проведение

Введение

Достижения современной эндоваскулярной нейрохирургии позволяют выполнять эмболизацию артериальных аневризм, артериовенозных мальформаций в условиях операционной интервенционной радиологии. Несколько международных исследований показали преимущества и лучшие результаты эндоваскулярных вмешательств в сравнении с крапниотомией и клипированием аневризм [1–3]. Однако и эндоваскулярные вмешательства сопряжены с риском развития серьезных осложнений, таких как разрыв аневризмы, тромбоэмболия, повреждение сосудов, смещение спиралей с нарушением проходимости питающей артерии, вазоспазм, кровоизлияние или ишемия головного мозга, гипотермия и электролитные нарушения [4, 5]. Осложнения могут приводить к отсроченному восстановлению сознания после анестезии, неврологическим нарушениям с развитием судорог и инсульта после окончания операции [6, 7]. Для снижения риска осложнений необходимо исключить двигательную активность пациента во время оперативного вмешательства. Методом выбора анестезии у таких больных является комбинированная эндотрахеальная анестезия с поддержанием глубокого нейромышечного блока (НМБ) в течение всей операции [6, 8].

С другой стороны, после окончания оперативного вмешательства требуется быстрое пробуждение больного, восстановление мышечного тонуса для оценки неврологического статуса, ранней диагностики и лечения возможных осложнений [9].

Продленный НМБ существенно затрудняет оценку неврологического статуса пациентов. Отсутствие мониторинга НМБ не позволяет дифференцировать нарушение нейромышечного проведения (НМП) от остаточной медикаментозной седации или нарушения сознания и может потребовать дополнительных диагностических мероприятий (компьютерной или магнитно-резонансной томографии) для исключения хирургических причин отсутствия бодрствования.

Различия путей элиминации миорелаксантов позволяют анестезиологу адаптировать выбор препарата к особенностям пациента и оперативного вмешательства. Однако частота остаточного НМБ составляет от 20 до 40% у больных, поступивших в палату интенсивной терапии из операционной независимо от путей метаболизма использованных релаксантов [10]. Эта проблема обусловлена существенной вариабельностью клинической продолжительности действия и скорости спонтанного восстановления НМП у большинства недеполяризующих

миорелаксантов средней продолжительности действия даже после однократного введения интубационной дозы [11]. В этой связи целесообразность интраоперационного мониторинга НМП неоспорима [12]. Мониторинг позволяет определить основные параметры действия миорелаксанта и, что особенно важно, время введения средств для устранения остаточной кураризации. Единственным препаратом для медикаментозной декураризации длительное время оставался антихолинэстеразный препарат неостигмина метилсульфата (прозерин). Одновременное введение атропина профилактирует развитие мускариноподобного эффекта неостигмина.

Внедрение в клиническую практику сугаммадекса – селективного релаксант-связывающего агента для року- и векурония – позволило существенно сократить время восстановления НМП до момента безопасной экстубации и избежать нежелательных реакций, присущих неостигмину. Сугаммадекс образует комплексы в соотношении 1:1 с аминостероидными миорелаксантами. После внутривенного введения сугаммадекс связывает свободные молекулы рокурония в плазме, уменьшая концентрацию циркулирующих молекул релаксанта. Это создает градиент концентрации миорелаксанта между плазмой и нервно-мышечным синапсом. В результате обратной диффузии миорелаксант покидает N-холинорецепторы и нейромышечная проводимость восстанавливается [13]. Исследования подтвердили высокую дозозависимую эффективность сугаммадекса. Рекомендован следующий алгоритм введения сугаммадекса: доза 2 мг/кг достаточна для реверсии НМБ при наличии 2 и более ответов на четырехразрядную

стимуляцию, доза 4 мг/кг – при получении 1–2 ответов на посттетаническую стимуляцию, а 16 мг/кг – в случае необходимости быстрого восстановления самостоятельного дыхания после введения индукционной дозы релаксанта [14–16].

В последние годы выполнено много работ, посвященных сравнению эффективности декураризации неостигмином и сугаммадексом в различных областях хирургии [14, 17, 18]. В обзоре 2018 г. [19], обобщившем результаты 41 исследования, указано преимущество сугаммадекса перед неостигмином по показателям времени восстановления НМП, частоты остаточного НМБ и числа побочных эффектов. Представленные данные позволяют предположить перспективность использования релаксант-связывающего агента для устранения остаточного НМБ у пациентов, перенесших эндоваскулярные операции по поводу нейрососудистых заболеваний.

Важность быстрого восстановления НМП для исключения неврологического дефицита в ранние сроки после эндоваскулярных нейрохирургических вмешательств послужила основанием для выполнения данной работы.

Материалы и методы

В условиях операционной для рентгенэндоваскулярных методов лечения сугаммадекс (Брайдан®, Organon, Нидерланды) применен 29 больным, которым выполнены вмешательства на сосудах головного мозга в условиях общей анестезии (первая группа). Для сравнения сформирована вторая группа из 28 пациентов с заболеваниями системы крови, которым медикаментозную декураризацию не проводили (подгруппа 1, n = 13) или использовали неостигмин (подгруппа 2, n = 15). Клиническая характеристика больных первой и второй групп представлена в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов первой группы
Table 1. Clinical characteristics of the first group of patients

Показатель / Parameter	Количество пациентов / Number of patients (n = 29)
Пол (м/ж) / Gender (m/f), n	14/15
Возраст, лет / Age, years	Me = 50
Вес, кг / Weight, kg	Me = 75
Аневризма артерий головного мозга / Cerebral aneurysm, n (%)	19 (65)
Артериовенозная мальформация / Arteriovenous malformation, n (%)	10 (35)
ОНМК в анамнезе / Stroke or TIA in history, n (%)	12 (41)
Эпилепсия в анамнезе / Epilepsy in history, n (%)	14 (48)
Неврологический дефицит / Neurological deficit, n (%)	8 (28)

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.
Note: TIA – transient ischemic attack.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов второй группы
Table 2. Clinical characteristics of the second group of patients

Показатель / Parameter	Подгруппа 1 / Subgroup 1, n = 13	Подгруппа 2 / Subgroup 2, n = 15
Пол м/ж / Gender m/f, n	7/6	7/8
Возраст, лет / Age, years	Me = 48	Me = 49
Вес, кг / Weight, kg	Me = 78	Me = 76
Гемофилия А или В / Hemophilia A or B	2	3
Иммунная тромбоцитопения / Immune thrombocytopenic purpura	5	6
Апластическая анемия / Aplastic anemia	2	1
Лимфопролиферативное заболевание / Lymphoproliferative disorder	4	5

После комплексного клиничко-лабораторного обследования 19 (65%) пациентам первой группы выполнена спиральная эмболизация аневризмы артериального сосуда головного мозга, 10 (35%) больным – эмболизация стромы и афферентов артериовенозной мальформации головного мозга неадгезивным препаратом Онух. Следует отметить, что 12 (41%) пациентов перенесли острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу за 6–12 мес. до оперативного вмешательства. У 8 (28%) из них сохранялся неврологический дефицит различной степени выраженности. Плановую противосудорожную терапию получили 14 (48%) больных в связи с наличием эпилептиформного очага в головном мозге или больших судорожных припадков в анамнезе. Эпилепсия диагностирована у большинства пациентов, перенесших кровоизлияние в головной мозг; в качестве премедикации накануне операции они получали барбитуровые снотворные в сочетании с противосудорожными препаратами. Остальные больные получали седативные препараты в стандартных дозах.

Пациентам второй группы выполнены плановые оперативные вмешательства: спленэктомия абдоминальным или лапароскопическим доступом больным апластической анемией, иммунной тромбоцитопенией, лимфопролиферативными заболеваниями; ортопедические вмешательства: эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава больным гемофилией.

В обеих группах оперативные вмешательства проведены в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. Индукция анестезии осуществлена внутривенным введением тиопентала натрия 5 мг/кг и фентанила 2–3 мкг/кг. Поддержание анестезии: ингаляция севофлурана (1,5–2,5 объемных %), дробное введение фентанила. Миоплегия в обеих группах обеспечена внутривенным введением рокурония бромида (Рокуроний Каби®, Fresenius Kabi, Австрия): на этапе индукции и интубации трахеи – в дозе 0,9 мг/кг (3 ЕД₉₅), для поддержания миоплегии – в дозе 0,15 мг/кг.

Для объективного контроля состояния нейромышечной функции использован метод акселерометрического мониторинга аппаратом TOF-Watch® SX (Organon Technika, Нидерланды). Принцип работы монитора – измерение ускорения в результате сокращения мышцы в ответ на стимуляцию двигательного нерва. Для четырехразрядной стимуляции (train-of-four) использовали n. ulnaris, для оценки ответа – m. adductor pollicis. На стимулируемый нерв каждые 15 с подается четыре супрамаксимальных разряда с частотой 2 Гц. При этом глубина блока соответствует процентному соотношению первого ответа (T_1 в %) к амплитуде исходного ответа. Соотношение (TOF) = T_4/T_1 рассчитывается автоматически, где T_4 и T_1 – амплитуды ответов на 4-й и 1-й

стимулы в серии из четырех стимулов. Регистрация ответа мышцы на стимуляцию в режиме TOF позволила рассчитать ряд основных параметров, характеризующих действие миорелаксанта: время начала действия (ВНД), клиническая продолжительность действия (КПД) и период восстановления до момента безопасной экстубации трахеи (TOF>0,9). Время начала действия (ВНД₁) – интервал от момента окончания введения первой дозы миорелаксанта до достижения максимального блока (T_0) – служило ориентиром для выполнения интубации трахеи. Клиническая продолжительность действия (КПД₁) – интервал от момента окончания введения первой дозы миорелаксанта до восстановления T_1 до 25%. Время восстановления до TOF>0,9 – интервал от момента введения последней дозы миорелаксанта до возможной безопасной экстубации трахеи при отсутствии наркотического угнетения дыхательного центра. Адекватность мониторинга НМП предусматривает поддержание температуры ладонной поверхности кисти не ниже 32 °С. Условия интубации трахеи оценивали по единой стандартизированной рейтинговой шкале, принятой на согласительной конференции в Стокгольме в 2007 г. [12].

Для медикаментозной декураризации в первой группе использовали сугаммадекс в дозе 2 мг/кг. Пациентам второй группы подгруппы 2 для декураризации вводили неостигмин из расчета 0,05 мг/кг в сочетании с атропином 0,5 мг. Неостигмин и сугаммадекс вводили при восстановлении до двух и более ответов на серию из четырех стимулов (уровень T_2). Для сравнения темпа спонтанного восстановления НМП и эффектов медикаментозной декураризации измерены интервалы от уровня T_2 до TOF>0,9 в обеих группах. У пациентов второй группы подгруппы 1 измеряли интервал от введения индукционной дозы релаксанта до TOF>0,9, который характеризует общую продолжительность действия рокурония в условиях спонтанного восстановления НМП.

При поступлении пациентов в операционную и в ходе оперативного вмешательства выполнен контроль кислотно-основного состояния и газов крови, показателей периферической крови и уровня электролитов. При необходимости проведена коррекция метаболических и электролитных нарушений с последующим контролем эффективности терапии. Для предотвращения гипотермии пациентов согревали с помощью тепловых операционных матрасов и подогретых инфузионных растворов.

Неинвазивный контроль гемодинамики: артериальное давление (систолическое, среднее и диастолическое), частота сердечных сокращений, электрокардиография – осуществляли анестезиологическим монитором IntelliVue MX 500 (Philips, США). Перечисленные параметры фиксировали на всех этапах анестезии с интервалом 5 мин.

Обработку материала проводили с помощью описательной статистики с использованием непараметрических методов. Данные представлены в виде медианы с межквартильным интервалом.

Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации. Все пациенты перед включением в исследование подписывали информированное согласие.

Результаты

После введения индукционной дозы рокурония из расчета 0,9 мг/кг интубация трахеи выполнена с учетом показателей TOF-мониторинга (ВНД₁) в среднем через 1,3 мин в обеих группах. Условия интубации трахеи у всех пациентов оценены как хорошие или отличные. Определена КПД₁ указанной дозы релаксанта, которая составила 55,8 мин в первой группе и 57,7 мин во второй. В случае продолжения оперативного вмешательства вводили поддерживающую дозу рокурония – 0,15 мг/кг с расчетом КПД₂, которая составила 38,8 и 39,1 мин соответственно. Таким образом, по параметрам действия рокурония в группах не было различий. Общая продолжительность действия индукционной дозы рокурония в условиях спонтанного восстановления НМП (время от введения индукционной дозы до TOF>0,9) измерена у пациентов второй группы (подгруппа 1) и составила 86,2 мин. После окончания оперативного вмешательства в первой группе введение средств для наркоза было прекращено. Во второй группе продолжена ингаляция севофлурана до достижения TOF \geq 0,5, затем подача анестетика прекращена.

Точкой для выполнения декураризации как для сугаммадекса, так и для неостигмина было достижение восстановления НМП до двух ответов на серию из четырех стимулов (T₂). Для сравнения темпа спонтанного восстановления НМП и эффектов декураризации измерены интервалы от T₂ до TOF>0,9. Интервал от T₂ до TOF>0,9 при спонтанном восстановлении НМП у больных второй груп-

пы (подгруппа 1) составил 35,8 [31,5; 40,4] мин. Декураризация неостигмином из расчета 0,05 мг/кг во второй группе (подгруппа 2) сокращала период восстановления до 22,1 [16,8; 27,3] мин. В первой группе после введения сугаммадекса в дозе 2 мг/кг время восстановления до TOF>0,9 составило 2,14 [1,67; 2,59] мин. Параметры миоплегии в обеих группах представлены в табл. 3.

Для выявления возможного влияния сугаммадекса на гемодинамику перед введением препарата регистрировали исходные показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений с последующим измерением с интервалом в минуту в течение пяти минут после введения сугаммадекса. Не выявлено статистически значимых отклонений указанных параметров от исходных значений после введения сугаммадекса в дозе 2 мг/кг (табл. 4). По данным непрерывного электрокардиографического мониторинга не обнаружено нарушений сердечного ритма или признаков ишемии миокарда. Не зафиксировано аллергических реакций или каких-либо других побочных эффектов сугаммадекса.

Все пациенты экстубированы на операционном столе после восстановления сознания, мышечного тонуса и самостоятельного дыхания. Введение сугаммадекса лицам с сосудистыми заболеваниями головного мозга позволило быстро экстубировать больного, предотвратив реакции на эндотрахеальную трубку, в первую очередь развитие судорог у пациентов с эпилепсией. Быстрое восстановление НМП способствовало оценке неврологического статуса в кратчайшие сроки после окончания оперативного вмешательства.

Замедленное пробуждение (\geq 30 мин) после прекращения анестезии зафиксировано у 4 (14%) пациентов первой группы, оперированных по поводу артериовенозной мальформации. Одной из возможных причин могло послужить нарушение кровоснабжения головного мозга за счет наличия шунта с развитием зон атрофии коры головного мозга у данной категории больных [20]. Еще раз следует

Таблица 3. Параметры нейромышечного блока в исследуемых группах
Table 3. Parameters of the neuromuscular block in the first and the second group

Параметр / Parameter	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2		P
		Подгруппа 1 / Subgroup 1	Подгруппа 2 / Subgroup 2	
ВНД, мин / Onset of action, min	1,3 [1,0; 1,5]	1,3 [1,0; 1,5]		–
КПД ₁ , мин / Duration of action ₁ , min	55,8 [37,9; 72,1]	57,7 [46,6; 68,5]		0,535
КПД ₂ , мин / Duration of action ₂ , min	38,8 [27,7; 49,8]	39,1 [27,0; 51,4]		0,656
Время от T ₂ до TOF>0,9, мин / T ₂ to TOF>0,9, min	2,14 [1,67; 2,59]	35,8 [31,5; 40,4]	22,1 [16,8; 27,3]	<0,001

Примечание: ВНД – время начала действия; КПД – клиническая продолжительность действия; TOF – амплитуда ответов на стимулы.

Note: TOF – train-of-four count.

подчеркнуть важность мониторинга НМП, который позволил дифференцировать отсроченное восстановление сознания от остаточного НМБ.

Обсуждение

Препаратом выбора для индукции анестезии у пациентов с сосудистыми аномалиями головного мозга в нашем исследовании стал тиопентал натрия. Установлено, что барбитураты кроме противосудорожной активности обеспечивают защиту мозга больных, подверженных риску ишемии головного мозга [21]. Для поддержания анестезии использован севофлюран, который оказывает сосудорасширяющее действие и снижает метаболические потребности головного мозга.

Сукцинилхолин, обеспечивающий оптимальные условия интубации трахеи в связи с коротким ВНД, может представлять опасность для пациентов нейрохирургического профиля из-за возможного повышения внутричерепного давления, обусловленного деполаризующим характером НМБ, поэтому на этапе индукции анестезии использован рокуроний в высокой интубационной дозе – 0,9 мг/кг (3 ЕД₉₅). Основным преимуществом рокурония перед другими недеполяризующими миорелаксантами является быстрое развитие условий для выполнения интубации трахеи, причем ВНД рокурония в использованной дозе близко к таковому сукцинилхолина и короче, чем атракурия и цисатракурия [22]. Оптимальные условия интубации трахеи обеспечены практически у всех пациентов. Препарат не оказывает существенного влияния на гемодинамику и не способствует высвобождению гистамина [23], что актуально для больных с патологией сосудов головного мозга. Однако высокая интубационная доза предполагает общую продолжительность действия около 1,5 ч. Длительность операций в представленном исследовании значительно варьировала: у большинства пациентов она составила около 60 мин, введение поддерживающей дозы релаксанта потребовалось только пяти (17%) больным. Спонтанное восстановление НМП от окончания периода

адекватной хирургической релаксации до момента безопасной экстубации трахеи было медленным: интервал от T₂ до TOF>0,9 в среднем около 36 мин.

Введение неостигмина для ускорения восстановления НМП сокращает время восстановления до 22 мин (в 1,5 раза), тогда как инъекция релаксант-связывающего агента сугаммадекса в рекомендуемой дозе сокращает этот интервал до 2–3 мин (более чем в 20 раз). Преимущество сугаммадекса еще и в том, что он обеспечивает эффективное и безопасное восстановление НМП даже при глубоком НМБ. Доза сугаммадекса зависит от показателей акселерометрического мониторинга. При появлении двух (T₂) и более ответов на серию из четырех стимулов рекомендуется доза 2 мг/кг. При отсутствии ответов на TOF-стимуляцию (T₀) и при одном или двух ответах на посттетаническую стимуляцию – доза 4 мг/кг. Для экстренной реверсии НМБ сразу после введения индукционной дозы миорелаксанта – доза сугаммадекса 8–16 мг/кг приводит к восстановлению НМП до TOF>0,9 в течение 3–5 мин [24]. В данном исследовании степень НМБ T₂ выбрана для выполнения декураризации, т. к. она допустима и рекомендована как при использовании неостигмина, так и для малой дозы (2 мг/кг) сугаммадекса, что позволило сравнить их эффекты.

Применение релаксанта, обеспечивающего оптимальные условия интубации трахеи и глубокую интраоперационную миоплегию, в сочетании со специфическим антидотом, позволяющим в течение 2–3 мин, а при глубоком блоке – в течение 3–5 мин полностью восстановить НМП, дает возможность оценить неврологический статус пациентов сразу после окончания эндоваскулярного вмешательства на сосудах головного мозга. Потенциальные преимущества сугаммадекса: повышение безопасности и более эффективное использование времени в операционной за счет сокращения пребывания больного на операционном столе на 20–30 мин. Анализ большого количества публикаций свидетельствует о редких побочных эффектах сугаммадекса, которые могут быть связаны с неправильно

Таблица 4. Показатели гемодинамики после введения сугаммадекса в дозе 2 мг/кг
Table 4. Hemodynamic parameters after administration of sugammadex at a dose of 2 mg/kg

Параметр / Parameter	Исходно / Baseline	1-я минута / 1 st minute	2-я минута / 2 nd minute	3-я минута / 3 rd minute	4-я минута / 4 th minute	5-я минута / 5 th minute
ЧСС в мин / HR per min	67 [54,0; 79,8]	67 [54,0; 79,8]	66 [53,8; 79,3]	67 [54,2; 79,8]	66 [53,6; 78,5]	68 [55,2; 81,1]
АД _с мм рт. ст. / BP _s mm Hg	115 [98,4; 132,2]	116 [99,5; 133,4]	116 [99,5; 133,4]	117 [100,1; 134,2]	117 [100,1; 134,2]	118 [101,2; 135,0]
АД _{ср} мм рт. ст. / BP _a mm Hg	78 [64,6; 92,1]	79 [65,3; 93,4]	79 [65,3; 93,4]	80 [65,8; 95,6]	80 [65,8; 95,6]	81 [66,7; 96,3]
АД _д мм рт. ст. / BP _d mm Hg	65 [50,8; 79,7]	66 [51,9; 80,0]	64 [50,1; 79,2]	65 [50,8; 79,6]	64 [50,1; 79,1]	65 [50,7; 79,5]

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; АД_с – систолическое артериальное давление; АД_{ср} – среднее артериальное давление; АД_д – диастолическое артериальное давление.
Note: BPs – systolic blood pressure; BP_a – average blood pressure; BP_d – diastolic blood pressure; HR – heart rate.

подобранной дозой: без учета количественного нервно-мышечного мониторинга, с коморбидностью пациента или взаимодействием сугаммадекса и других препаратов [25].

Заключение

Выполненная работа указывает на предсказуемый эффект релаксант-связывающего агента сугаммадекса по устранению НМБ, вызванного рокуранием. Интраоперационный мониторинг НМП позволил оценивать не только основные параметры НМБ, но и своевременность проведения декурализации, что существенно снижает риск остаточной курализации. Полученные данные создают предпосылки для использования сугаммадекса для инверсии НМБ у пациентов не только с патологией сосудов головного мозга, но и при наличии глубокого неврологического дефицита. Применение данной методики позволяет существенно

повысить безопасность анестезии у больных с тяжелой сопутствующей патологией центральной нервной системы.

Благодарности

Авторы выражают благодарность всем сотрудникам, способствовавшим проведению данного исследования.

Конфликт интересов

Н.В. Прасолов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.М. Шулутоко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Э. Васильев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Г. Гительзон заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Прасолов Николай Васильевич, кандидат медицинских наук, руководитель группы анестезиологии и реанимации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6283-3474

Шулутоко Елена Марковна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7312-6796

Васильев Александр Эдуардович, кандидат медицинских наук, врач рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6550-1939

Гительзон Даниил Георгиевич, врач рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3957-3688

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Information Form

Prasolov Nikolay V., M.D., Ph.D., Head of the Anesthesiology and Resuscitation Group at the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Hematology”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6283-3474

Shulutko Elena M., M.D., Ph.D., Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7312-6796

Vasiliev Alexander E., M.D., Ph.D., Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment at the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Hematology”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6550-1939

Gitelson Daniel G., M.D., Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment, Cardiovascular Surgeon at the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Hematology”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-00023957-3688

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sasaki T., Kurita H., Saito I., Kawamoto S., Nemoto S., Terahara A., Kirino T., Takakura K. Arteriovenous malformation in the basal ganglia and thalamus: management and results in 101 cases. *J Neurosurgical*.1998; 88: 285-92. doi: 10.3171/jns.1998.88.2.0285.
- Eisen S., Hindman B., Bayman E., Dexter F., Hasan D. Elective endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: a management case series of patient outcome after institutional change to admit patients principally to postanesthesia care unit rather than to intensive care. *Anesth. Analg.* 2015; 121: 188-197. doi: 10.1213/ANE.0000000000000699.
- Molyneux A., Kerr E., Birks J., Ramzi N., Yarnold J., Sneade M., Rischmiller J.; ISAT Collaborators. Risk of recurrent subarachnoid, death or dependence and standardized mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial subarachnoid aneurysm trial (ISAT): long-term follow up. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 427-433. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70080-8.
- Varma M., Price K., Jayakrishnan V., Minickam B., Kessell G. Anaesthetic considerations for interventional neuroradiology. *Br J Anaesth.*2007; 99: 75-85. doi: 10.1093/bja/aem122.
- Armonda R., Vo A., Dunford J., Bell R. Anesthesia for endovascular neurosurgery. *Neurosurgery.* 2006; 59(5 Suppl 3): S66-76. doi: 10.1227/01.NEU.0000237337.38375.90.
- Sinha P., Neema P., Rathod R. Anesthesia and intracranial arteriovenous malformation. *Neurol India.* 2004; 52: 163-170.
- See J., Manninen P. Anesthesia for neuroradiology. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005; 18: 437-441.
- Sharma M., Ganjoo P., Singh D., Tandon M., Agarwal J., Sharma D. Perioperative complications in endovascular neurosurgery: anesthesiologist's perspective. *Asian J Neurosurgery.* 2017; 12(1): 6-12. doi: 10.4103/1793-5482.145106.
- Yung Y.S., Han Y-R., Choi E.S., Kim B.G., Park H.P., Hwang J.W., Jeon Y.T. The optimal anesthetic depth for interventional neuroradiology: comparison between light anesthesia and deep anesthesia. *Korean J Anesthesiology.*2015; 68(2): 148-152. doi: 10.4097/kjae.2015.68.2.148.
- Мизиков В.М., Стамов В.И., Дешко Ю.В., Ялич А.Ю. К проблеме реверсии нейромышечного блока: неостигмин и сугаммадекс. *Анестезиология и реаниматология.* 2010; 2: 40-43.
- Claudius C., Karacan H., Viby-Mogensen J. Prolonged residual paralysis after a single intubating dose of rocuronium. *Br. J Anaesth.* 2007; 99(4): 514-517. doi: 10.1093/bja/aem213.
- Fuchs-Buder T., Claudius C., Skovgaard L., Eriksson L., Mirakhur R., Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies blocking agents II: Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51: 789-808. doi: 10.1111/j.1399-6576.2007.01352.x.
- Srivastava A., Hunter J. Reversal of neuromuscular block. *Br. J Anaesth.* 2009; 103(1): 115-129. doi: 10.1093/bja/aep093.
- Paton F., Paulden M., Chambers D., Heirs M., Duffy S., Hunter J., Sculpher M., Woolacott N. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth.* 2010; 105(5): 558-567. doi: 10.1093/bja/aeq269.
- Mirakhur R. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia.* 2009; 64: 45-54. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05870.x.
- Bailey C. Sugammadex: when should we be giving it? *Anaesthesia.* 2017; 72(10):1170-1175. doi: 10.1111/anae.13960.
- Carron M., Bertonecello F., Iepariello G. Profile of sugammadex for reversal of neuromuscular blockade in the elderly: current perspectives. *Clinical Interventions in Aging.* 2018; 13: 13-24. doi: 10.2147/CIA.S134108.
- Hemmerling T., Zaouter C., Geldner G., Nauheimer D. Sugammadex – a short review and clinical recommendations for the cardiac anesthesiologist. *Annals Cardiac Anaesthesia.* 2010; 13: 206-216. doi: 10.4103/0971-9784.69052.
- Hristovska A-M., Duch P., Allingstrup M., Afshari A. The comparative efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. A Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2018; 73: 631–641. doi: 10.1111/anae.14160.
- Lee H.Y., Jung K.N. Advantages and pitfalls of clinical application of sugammadex. *Anesth Pain Med.* 2020; 15: 259-268. doi: 10.17085/apm.19099.
- Soderman M., Andersson T., Karlsson B., Wallace M., Edner G. Management of patients with brain arteriovenous malformations. *Eur J Radiol.* 2003; 46(3): 195-205. doi: 10.1016/s0720-048x(03)00091-3.
- Cheng M., Theard M., Templehoff R. Intravenous agents and intraoperative neuroprotection beyond barbiturates. *Crit Care Clin.* 1997; 13(1): 185-199. doi: 10.1016/s0749-0704(05)70301-8.
- Kirkegard – Nilsen H., Caldwell J., Berry P. Rapid tracheal intubation with rocuronium: a probability approach to determining dose. *Anesthesiology.* 1999; 91(1): 131-136. doi: 10.1097/00000542-199907000-00021.
- Прасолов Н.В., Шулуток Е.М. Эсмерон в условиях гематологической клиники. *Вестник интенсивной терапии.* 2002; 2: 75-80
- Plaud B., Baillard C., Bourgain J.L., Bourouche G., Desplanque L., Devys J.M., Fletcher D., Fuchs-Buder T., Lebuffe G., Meistelman C., Motamed C., Raft J., Servin F., Sirieix D., Slim K., Velly L., Verdonk F., Debaene B. Guidelines on muscle relaxants and reversal in anaesthesia. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020; 39(1): 125–142. doi: 10.1016/j.accpm.2020.01.005.

REFERENCES

- Sasaki T., Kurita H., Saito I., Kawamoto S., Nemoto S., Terahara A., Kirino T., Takakura K. Arteriovenous malformation in the basal ganglia and thalamus: management and results in 101 cases. *J Neurosurgical*.1998; 88: 285-92. doi: 10.3171/jns.1998.88.2.0285.
- Eisen S., Hindman B., Bayman E., Dexter F., Hasan D. Elective endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: a management case series of patient outcome after institutional change to admit patients principally to postanesthesia care unit rather than to intensive care. *Anesth. Analg.* 2015; 121: 188-197. doi: 10.1213/ANE.0000000000000699.
- Molyneux A., Kerr E., Birks J., Ramzi N., Yarnold J., Sneade M., Rischmiller J.; ISAT Collaborators. Risk of recurrent subarachnoid, death or dependence and standardized mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial subarachnoid aneurysm trial (ISAT): long-term follow up.

- Lancet Neurol. 2009; 8: 427-433. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70080-8.
4. Varma M., Price K., Jayakrishnan V., Minickam B., Kessell G. Anaesthetic considerations for interventional neuroradiology. *Br J Anaesth.* 2007; 99: 75-85. doi: 10.1093/bja/aem122.
 5. Armonda R., Vo A., Dunford J., Bell R. Anesthesia for endovascular neurosurgery. *Neurosurgery.* 2006; 59(5 Suppl 3): S66-76. doi: 10.1227/01.NEU.0000237337.38375.90.
 6. Sinha P., Neema P., Rathod R. Anesthesia and intracranial arteriovenous malformation. *Neurol India.* 2004; 52: 163-170.
 7. See J., Manninen P. Anesthesia for neuroradiology. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005; 18: 437-441.
 8. Sharma M., Ganjoo P., Singh D., Tandon M., Agarwal J., Sharma D. Perioperative complications in endovascular neurosurgery: anesthesiologist's perspective. *Asian J Neurosurgery.* 2017; 12(1): 6-12. doi: 10.4103/1793-5482.145106.
 9. Yung Y.S., Han Y-R., Choi E.S., Kim B.G., Park H.P., Hwang J.W., Jeon Y.T. The optimal anesthetic depth for interventional neuroradiology: comparison between light anesthesia and deep anesthesia. *Korean J Anesthesiology.* 2015; 68(2): 148-152. doi: 10.4097/kjae.2015.68.2.148.
 10. Mizikov V.M., Stamov V.N., Deshko Yu. V., Yalich A. Yu. To reversal of neuromuscular block: neostigmine or sugammadex. *нестеziologiya i Reanimatologiya (Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology)*. 2010; 2: 40-43.
 11. Claudius C., Karacan H., Viby-Mogensen J. Prolonged residual paralysis after a single intubating dose of rocuronium. *Br J Anaesth.* 2007; 99(4): 514-517. doi: 10.1093/bja/aem213.
 12. Fuchs-Buder T., Claudius C., Skovgaard L., Eriksson L., Mirakhur R., Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies blocking agents II: Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51: 789-808. doi: 10.1111/j.1399-6576.2007.01352.x.
 13. Srivastava A., Hunter J. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 2009; 103(1): 115-129. doi: 10.1093/bja/aep093.
 14. Paton F., Paulden M., Chambers D., Heirs M., Duffy S., Hunter J., Sculpher M., Woolacott N. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth.* 2010; 105(5): 558-567. doi: 10.1093/bja/aeq269.
 15. Mirakhur R. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia.* 2009; 64: 45-54. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05870.x.
 16. Bailey C. Sugammadex: when should we be giving it? *Anaesthesia.* 2017; 72(10):1170-1175. doi: 10.1111/anae.13960.
 17. Carron M., Bertonecello F., Ieppariello G. Profile of sugammadex for reversal of neuromuscular blockade in the elderly: current perspectives. *Clinical Interventions in Aging.* 2018; 13: 13-24. doi: 10.2147/CIA.S134108.
 18. Hemmerling T., Zaouter C., Geldner G., Nauheimer D. Sugammadex – a short review and clinical recommendations for the cardiac anesthesiologist. *Annals Cardiac Anaesthesia.* 2010; 13: 206-216. doi: 10.4103/0971-9784.69052.
 19. Hristovska A-M., Duch P., Allingstrup M., Afshari A. The comparative efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. A Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2018; 73: 631-641. doi: 10.1111/anae.14160.
 20. Lee H.Y., Jung K.N. Advantages and pitfalls of clinical application of sugammadex. *Anesth Pain Med.* 2020; 15: 259-268. doi: 10.17085/apm.19099.
 21. Soderman M., Andersson T., Karlsson B., Wallace M., Edner G. Management of patients with brain arteriovenous malformations. *Eur J Radiol.* 2003; 46(3): 195-205. doi: 10.1016/s0720-048x(03)00091-3.
 22. Cheng M., Theard M., Templehoff R. Intravenous agents and intraoperative neuroprotection beyond barbiturates. *Crit Care Clin.* 1997; 13(1): 185-199. doi: 10.1016/s0749-0704(05)70301-8.
 23. Kirkegard – Nilsen H., Caldwell J., Berry P. Rapid tracheal intubation with rocuronium: a probability approach to determining dose. *Anesthesiology.* 1999; 91(1): 131-136. doi: 10.1097/0000542-199907000-00021.
 24. Prasolov N.V., Shulutko E.M. Esmeron in a hematology clinic. 2002; 2: 75-80. (In Russian)
 25. Plaud B., Baillard C., Bourgain J.L., Bourouche G., Desplanque L., Devys J.M., Fletcher D., Fuchs-Buder T., Lebuffe G., Meistelman C., Motamed C., Raft J., Servin F., Sirieix D., Slim K., Velly L., Verdonk F., Debaene B. Guidelines on muscle relaxants and reversal in anaesthesia. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020; 39(1): 125-142. doi: 10.1016/j.accpm.2020.01.005.

Для цитирования: Прасолов Н.В., Шулуток Е.М., Васильев А.Э., Гительзон Д.Г. Роль сугаммадекса при эндоваскулярных вмешательствах на сосудах головного мозга. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(3): 134-142. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-134-142

To cite: Prasolov N.V., Shulutko E.M., Vasiliev A.E., Gitelson D.G. The role of sugammadex in endovascular interventions on cerebral vessels. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3): 134-142. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-134-142

УДК 519.6, 14.01.24

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-143-151

НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД АНАЛИЗА ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ *IN VIVO* БЕСКАРКАСНОГО ПРОТЕЗА КЛАПАНА СЕРДЦА «ТИАРА»

П.С. Онищенко, К.Ю. Клышников, Е.А. Овчаренко, А.Н. Стасев, А.Н. Коков, Н.К. Брель, А.В. Евтушенко, Л.С. Барбараш

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

Основные положения

• Продемонстрирован метод неинвазивной оценки подвижности и деформации проволочного компонента биопротеза во время сердечного цикла с использованием разработанного математического алгоритма. Впервые показаны результаты численного анализа перемещений проволочного элемента биопротеза «ТиАра». Разработанный метод возможно применять для других медицинских изделий.

Цель

Разработать метод неинвазивной оценки подвижности и деформации проволочного компонента биопротеза клапана аорты в ходе сердечного цикла на основе математической обработки медицинских графических данных.

Материалы и методы

Основой для анализа стали данные мультиспиральной компьютерной томографии пациента П. (мужчина, 66 лет), которому имплантирован биопротез «ТиАра» (ЗАО «НеоКор», Кемерово). С использованием встроенных инструментов программного пакета Mimics (Materialize, Бельгия) на основании рентгенологической плотности реконструировали в виде 3D-моделей пять стадий движения проволочного компонента исследуемого биопротеза. Различия между моделями, характеризующее их деформацию в ходе сердечного цикла, оценивали количественно, используя собственный алгоритм в среде Matlab (The MathWorks, США), вычисляя расстояние между аналогичными точками. Дополнительно полученную информацию о перемещениях использовали при численном исследовании напряженно-деформированного состояния 3D-модели опорного каркаса методом конечных элементов в среде Abaqus/CAE (Dassault Systèmes SE, Франция).

Результаты

Продемонстрированный метод оценки подвижности проволочного элемента биопротеза позволил количественно оценить биомеханику исследуемого бескаркасного биопротеза клапана сердца «ТиАра» в динамике на основе неинвазивного клинического инструмента – мультиспиральной компьютерной томографии. Перемещения, которые претерпевает биопротез во время сердечного цикла (максимальное значение – 2,04 мм в радиальном направлении от центра), на примере данного пациента являются сопоставимыми с движением корня аорты здорового пациента. По приведенным результатам численного моделирования напряженного состояния проволочного компонента биопротеза не выявлено высоких амплитуд данного показателя (пиковое значение – 564 МПа), способных вызвать критические для целостности каркаса состояния, что позволяет сделать вывод, подтверждающий конструктивную безопасность биопротеза в реальных условиях эксплуатации, характеризующихся асимметричными, неравномерными нагрузками. Кроме того, деформации, возникающие в процессе функционирования исследованного протеза, аналогичны по амплитудам перемещениям корня аорты, описанным в литературе, что свидетельствует о реализации основной особенности бескаркасного биопротеза – обеспечения физиологичной биомеханики цикла «систола – диастола».

Заключение

Представленный метод качественной компьютерной оценки перемещения каркасных элементов заместителей клапанов сердца на примере биопротеза «ТиАра» показывает состоятельность как инструмент исследования их функционирования.

Ключевые слова Приобретенные пороки сердца • Физико-механическое испытание • Метод конечных элементов • Никелид титана • Деформация • напряжение по Мизесу • Обработка МСКТ

Поступила в редакцию: 25.05.2022; поступила после доработки: 07.07.2022; принята к печати: 26.08.2022

NON-INVASIVE METHODS OF *IN VIVO* FUNCTIONING ANALYSIS OF THE “TIARA” STENTLESS VALVE PROSTHESIS

P.S. Onishchenko, K.Yu. Klyshnikov, E.A. Ovcharenko, A.N. Stasev, A.N. Kokov, N.K. Brel, A.V. Yevtushenko, L.S. Barbarash

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Non-invasive method for the assessment of the mobility and deformation of the wire element of the bioprosthesis in the cardiac cycle based on the developed mathematical algorithm is presented. Numerical analysis of the behavior of the wire element of the “TiAra” bioprosthesis is shown for the first time. The developed method can be used for other medical devices as well.

Aim	To develop a method for non-invasive assessment of the mobility and deformation of the wire element of the aortic heart valve bioprosthesis in the cardiac cycle based on mathematical processing of visual medical data.
Methods	Multidetector computed tomography data of patient P. (male, 66 years old), who received the “TiAra” aortic bioprosthesis (NeoCor CJSC, Kemerovo), were used for the study. Using the built-in tools in the Mimics Medical Image Processing Software (Materialize, Belgium), based on the radio density, 5 stages of movement of the wire element of the bioprosthesis were reconstructed in the form of 3D-models. The differences between the models, characterizing deformation in the cardiac cycle, were quantitatively assessed using a proprietary Matlab algorithm (The MathWorks, USA), calculating the distance between similar points. Moreover, obtained data on displacements was used in the numerical study of the stress-strain state of a 3D-model of the wire element by the finite element method in the Abaqus/CAE software (Dassault Systèmes SE, France).
Results	The proposed method for assessing the mobility of the wire element made it possible to quantitatively evaluate the biomechanics of the “TiAra” stentless bioprosthesis based on multidetector computed tomography, a non-invasive clinical tool. The movements that the bioprosthesis undergoes during the cardiac cycle (the maximum value is 2.04 mm in the radial direction) are comparable to the movement of the aortic root of a healthy patient. The results of the numerical modeling of the stress state of the wire element did not indicate high amplitudes (peak value – 564 MPa) that would be capable of causing critical damage to the wire. It allows us to confirm the clinical safety of the bioprosthesis in real conditions like asymmetric and uneven loads. Moreover, deformations observed in the bioprosthesis are similar in the amplitude to the displacements of the aortic root described in the literature, which highlights the main feature of the bioprosthesis – ensuring the physiological biomechanics throughout the cardiac cycle.
Conclusion	The presented method of qualitative computer assessment of the movement of the wire element of heart valve prosthesis using the “TiAra” bioprosthesis as an example demonstrates its validity as a tool for studying prosthesis functioning.
Keywords	Acquired heart defects • Physical and mechanical testing • Finite element method • Nitinol • Deformation • von Mises stress • MDCT processing

Received: 25.05.2022; received in revised form: 07.07.2022; accepted: 26.08.2022

Список сокращений

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

Введение

Дисфункция клапанов сердца может являться как приобретенным, так и врожденным состоянием и требует надлежащего хирургического лечения. Замена вышедшего из строя нативного клапана с помощью механического или тканевого (биологического) протеза остается одной из наиболее распространенных процедур в сердечно-сосудистой хирургии [1]. Однако каждый из этих искусственных заменителей имеет ограничения. Имплантация механического клапана сердца, как правило, связана с высоким риском тромбоза вследствие возникновения турбулентного течения крови и необходимостью перманентной антикоагулянтной терапии [2]. Биопротезы, несмотря на близкий к нативному характер течения, в свою очередь имеют ограниченную долговечность, обусловленную быстрой деградацией биологических тканей [3].

Клапанная болезнь сердца поражает более 100 млн человек во всем мире и представляет актуальную проблему из-за растущего бремени дегенеративных заболеваний у стареющего населения и высокой заболеваемости ревматической болезнью сердца в развивающихся странах [4]. В большинстве случаев единственным эффективным методом лечения клапанных пороков является протезирование – имплантация искусственного (биологического или механического) устройства [5]. Развитие производственных технологий и достижения материаловедения позволяют совершенствовать данные конструкции: повышать их безопасность и доступность, увеличивать срок службы, снижать риски использования. Важнейшим этапом анализа эффективности и надежности протезов клапанов сердца служит постимплантационная оценка их работы *in vivo* в организме пациента методами функциональной диагностики, т. е. в условиях естественного функционирования. Примером таких методов могут стать магнитно-резонансная томография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и эхокардиография – как наиболее подробные и имеющие высокую разрешающую способность способы визуализации. Благодаря неинвазивности, возможности получать трехмерное и многофазное изображение обработка таких результатов предоставляет большое количество информации о состоянии как пациента, так и протеза клапана сердца в статике и динамике. Использование описанных медицинских визуализирующих данных в качестве инструмента персонализированного исследования функционирования медицинских устройств открывает дополнительную возможность анализа их работы в реальных условиях для разработчиков. Такой подход уже активно используется в клинической практике и зарекомендовал себя для оценки безопасности и риска возникновения потенциальных осложнений, в том числе на этапе планирования оперативного вмешательства [6, 7].

Цель данной работы – исследование эффективности неинвазивного метода оценки подвижности и деформации проволочного элемента биопротеза «ТиАра» в ходе сердечного цикла с использованием пациент-специфического подхода и алгоритмов математической обработки медицинских графических данных.

Материалы и методы

В качестве объекта для исследования эффективности предлагаемого неинвазивного метода использовали данные мультифазной МСКТ пациента П. (мужчина, 66 лет), которому имплантирован биопротез «ТиАра» (ЗАО «НеоКор», Кемерово) [8]. Конструктивно двухкомпонентный протез выполнен из ксеноперикардальных створок с обработкой диглицидиловым эфиром этиленгликоля и рентгеноконтрастного каркаса (никелид титана), отличающегося упругой деформацией под воздействием внешних сил (рис. 1).

На основе DICOM-снимков данного исследования реконструировали геометрию рентгеноконтрастного компонента протеза, формируя таким образом пять трехмерных компьютерных моделей, каждая из которых характеризовала движение биопротеза через 20% длительности сердечного цикла. Все работы по реконструкции осуществляли встроенными средствами программы постобработки медицинских изображений Mimics (Materialise, Бельгия) (рис. 2).

Исследование проводили в два последовательных этапа: количественный анализ деформации проволочного компонента в цикле «систола – диастола» и численное воспроизведение данной деформации для оценки напряжений, возникающих в процессе функционирования биопротеза.

Для количественной оценки перемещения элементов каркаса биопротеза разработан собственный метод анализа в среде Matlab (The MathWorks, США), задачей которого являлось попарное сравнение двух последовательных фаз деформации каркаса протеза. В общем случае работу метода осуществляют по следующему алгоритму:

1. Выбирают две модели проволочной компоненты биопротеза, которые подвергают попарному анализу.



Рисунок 1. Внешний вид биопротеза «ТиАра» (ЗАО «НеоКор», Кемерово)

Figure 1. The TiAra bioprosthesis (CJSC NeoCor, Kemerovo)

2. В данных трехмерных моделях опорных каркасов выделяют центральные линии проволочного каркаса для каждой из фаз.

3. Центрируют данные линии относительно начала координат, осуществляют поворот и проводят количественный анализ деформации моделей опорных каркасов.

На втором этапе – численном моделировании деформации опорного каркаса, имитирующем количественные перемещения, полученные с использованием разработанного алгоритма, применяли метод конечных элементов, реализованный в среде инженерного анализа Abaqus/CAE (Dassault Systèmes SE, Франция). Трехмерную цифровую модель опорного каркаса протеза «ТиАра» импортировали в данное программное обеспечение, где строили сетку конечных элементов – размером узлов 20 868, элементов 13 140.

Моделью описания материала использовали

формулировку Ауриччио с параметрами, представленными в табл. 1.

Нагружение модели осуществляли последовательно в два этапа исходя из нагрузок, которые претерпевает исследуемый протез в процессе функционирования: предварительная нагрузка, формирующая деформированное состояние в процессе имплантации, и знакопеременная нагрузка, формирующая изменение геометрии в цикле перемещения «систола – диастола».

Результаты

Трехмерные модели, описывающие деформацию проволочного компонента биопротеза «ТиАра» ($n = 5$), подвергали попарному сравнению между фазами: 0–20%, 20–40%, 40–60% и 60–80% по приведенному алгоритму. Пример работы алгоритма представлен на рис. 3 при максимальных деформациях.

По итогам обработки трехмерных моделей алгоритмом получена таблица, содержащая значения суммы перемещений, среднее для каждого сравнения, стандартное отклонение и максимальную деформацию (табл. 2).

Количественно показано, что каркас биопротеза «ТиАра» в процессе функционирования в ходе сердечного цикла претерпевает наибольшие деформации в начале сердечного цикла – между 0 и 20% цикла «систола – диастола».

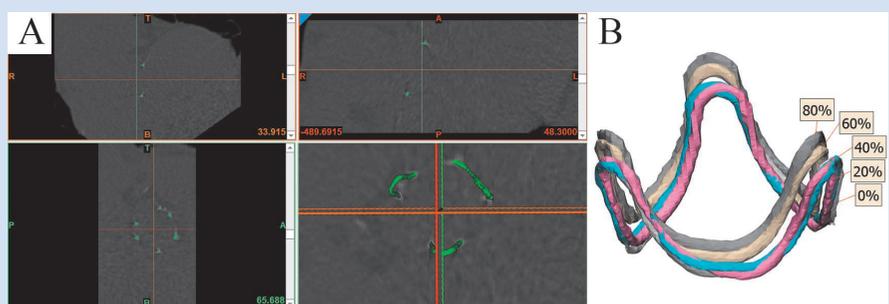


Рисунок 2. Пациент *P*: *A* – МСКТ-снимки и реконструированный каркас биопротеза «ТиАра» в фазу сердечного цикла 30%; *B* – пример набора из 5 фаз реконструированных каркасов биопротеза «ТиАра», наложенные друг на друга для наглядной демонстрации изменения формы в ходе сердечного цикла

Figure 2. Patient *P*: *A* – CT scans and the reconstructed wire element of the TiAra bioprosthesis in the cardiac cycle (30% phase); *B* – an example of 5 reconstructed wire elements of the TiAra bioprosthesis in different phases, superimposed on each other for visual demonstration of the shape change in the cardiac cycle

Таблица 1. Параметры модели для описания никелида титана, использованные при проведении численного эксперимента
Table 1. Model parameters for titanium nickelide used in the numerical experiment

Параметр / Parameter	Описание / Description	Значение / Value
E^A	Модуль упругости аустенита / Elastic modulus of austenite	51 700 МПа / MPa
E^M	Модуль упругости мартенсита / Elastic modulus of martensite	47 800 МПа / MPa
ν	Коэффициент Пуассона / Poisson's ratio	0,3
σ_{Ls}	Начало трансформации прямой / Start of the direct transformation	600 МПа / MPa
σ_{Le}	Конец трансформации прямой / End the direct transformation	670 МПа / MPa
σ_{uLs}	Начало трансформации разгрузки / Start of unloading transformation	288 МПа / MPa
σ_{uLe}	Конец трансформации разгрузки / End of unloading transformation	254 МПа / MPa
M_1	Коэффициент вклада температуры в напряженно-деформированное состояние прямой трансформации / Coefficient of temperature contribution to the stress-strain state of the direct transformation	2,1 МПа / MPa \times K ⁻¹
M_2	Коэффициент вклада температуры в напряженно-деформированное состояние трансформации – разгрузки / Coefficient of temperature contribution to the stress-strain state of unloading transformation	2,1 МПа / MPa \times K ⁻¹
T_0	Референсная температура / Reference temperature	310K
ε_L	Максимум трансформации нагрузки / Maximum loading transformation	6,30%
ε_{uL}	Максимум трансформации разгрузки / Maximum unloading transformation	6,30%

Сумма длин векторов составила наибольшие значения – 64,1 мм, со средним значением $0,64 \pm 0,71$ мм. Наименьшие деформации получены для пары фаз 60–80%: –16,42 мм со средним $-0,16 \pm 0,31$ мм.

При численном воспроизведении данной деформации показано, что наибольшие значения напряжения для пациент-специфического случая составили области с максимальным значением данного показателя 510–564 МПа. При этом качественное распределение напряжения на трехмерной модели во многом было определено спецификой приложения нагрузки. Так, в случае максимального нагружения стойки биопротеза, расположенной напротив технологического стыка двух концов проволоочного компонента – в области муфты, напряжение достигало 451 МПа (рис. 4, А, В). В случае максимального нагружения стойки, прилежащей к технологическому стыку, – 564 МПа. Тем не менее для всех случаев показатель напряжений не превышал порогового – 1 070 МПа согласно данным производителя [9].

Знакопеременная нагрузка, характеризующая движение каркаса в цикле «систола – диастола» оказала значительно меньшее влияние на итоговое напряжение по Мизесу, для обоих случаев составив 75–107 МПа. Анализ эпюр распределения напряжения показал, что поля с максимальными значениями данного показателя расположены вблизи наложения муфты (рис. 4, С) и по центру стоек опорного каркаса выводной зоны (рис. 4, D). Важно отметить, что распределение напряжения зависело и от стойки, к которой прилагали деформирующую нагрузку в случае пациент-специфического исследования.

Обсуждение

Проведенный количественный анализ перемещений элементов биопротеза продемонстрировал значительную подвижность конструкции, несмотря на наличие проволоочного компонента. Безусловно, данный эффект ожидаем, так как основная концепция такого бескаркасного биопротеза – не препятствовать физиологическим деформациям нативных элементов корня аорты при работе сердца. Данный биопротез «следует» движениям окружающих тканей [10, 11], что выражается в наблюдаемом изменении формы проволоочного компонента, достигающего 0,95 мм в радиальном направлении. Учитывая типоразмер биопротеза, равный 25 мм, такое перемещение в пересчете на диаметр составит до 7,6%. Согласно литературным данным, перемещения элементов неизменного корня аорты составляют от $7,0 \pm 2,3$ до $8,3 \pm 2,1\%$ в цикле «систола – диастола» [12].

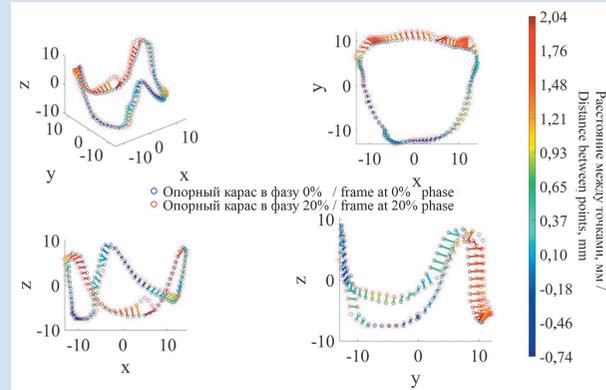


Рисунок 3. Визуализация этапов работы алгоритма на примере двух фаз сердечного цикла пациента П. при максимальных деформациях (красная фигура – 20%, синяя фигура – 0%) в трехмерном виде и трех стандартных проекциях
Figure 3. Visualization of the algorithm stages using the example of two phases of the patient P's cardiac cycle at maximum deformations (red figure – 20%, blue figure – 0%) in three-dimensional form and three standard projections

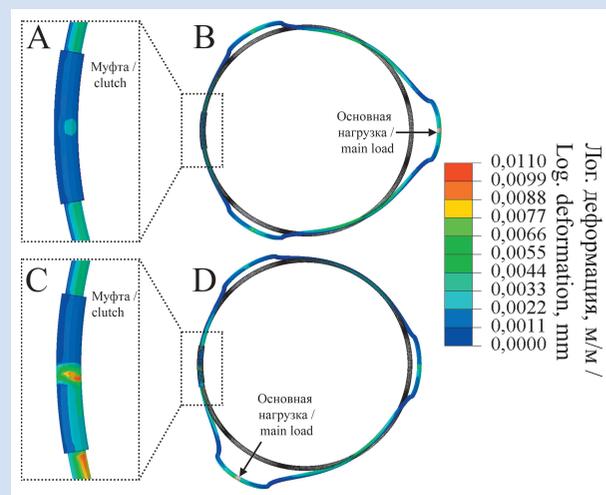


Рисунок 4. Результаты численного моделирования: А – укрупненная эпюра деформации области муфты с визуализацией максимума; В – распределение деформации при пациент-специфическом нагружении стойки, напротив муфты; С – укрупненная эпюра деформации области муфты с визуализацией максимума; D – распределение деформации при пациент-специфическом нагружении стойки, прилежащей к муфте
Figure 4. Numerical modeling results: А – enlarged view of the diagram showing deformation of the area around the coupling, visualizing the maximum deformation; В – distribution of deformation under patient-specific loading conditions on the strut opposite the coupling; С – enlarged view of the diagram showing the deformation of the coupling, visualizing the maximum; D – distribution of deformation of under patient-specific loading conditions on the strut adjacent to the coupling

Таблица 2. Результаты работы алгоритма при сравнении геометрий в четных фазах сердечного цикла
Table 2. The results of the algorithm according to the comparison of the geometries in the even-numbered phases of the cardiac cycle

Фаза I / Phase I	Фаза II / Phase II	Сумма, мм / Summ, mm	Среднее, мм / Average, mm	Отклонение, мм / Deviation, mm	Максимум, мм / Maximum, mm
0	20	64,06	0,64	0,71	2,04
20	40	-31,44	-0,31	0,40	0,68
40	60	-11,3	-0,11	0,46	0,63
60	80	-16,42	-0,16	0,31	0,43

Исходя из этого стоит предполагать, что перемещения исследованного в данном случае биопротеза соответствуют динамике нативного корня аорты.

Пациент-специфическое моделирование напряженного состояния проволочного компонента биопротеза не выявило высоких амплитуд данного показателя, способных вызвать критические для целостности каркаса состояния, в том числе в наиболее уязвимом узле – стыке двух участков проволоки. Данный вывод подтверждает конструктивную безопасность биопротеза в реальных условиях эксплуатации, характеризуемых асимметричными, неравномерными нагрузками. Экстраполяция моделирования однократной нагрузки на результаты длительного, пятилетнего, функционирования протеза не может быть осуществлена напрямую, т. к. подразумевает использование разных критериев – теории прочности и теории усталостной прочности [13]. Однако полученные малые амплитуды переменного напряжения, возникающего в исследуемом объекте, позволяют предполагать, что функционирование и в отдаленный период не должно вызывать возникновения дефектов конструкции. Кроме того, существующие работы [2] показывают высокую устойчивость материала проволочного компонента – никелида титана – к усталостным разрушениям при температурных условиях, близких к температуре тела. Тем не менее с учетом того, что в данной работе деформации протеза, возникающие при имплантации и знакопеременной нагрузке, имели умеренную амплитуду, вопрос усталостной прочности в случае более значительных перемещений корня аорты требует отдельных исследований.

В целом использованное в настоящей работе сочетание неинвазивного метода реконструкции компонентов биопротеза в условиях мультифазной МСКТ и последующего численного анализа демонстрирует успешные результаты инженерного исследования медицинского изделия. Основным преимуществом такого алгоритма является воспроизведение реальных, зачастую отличных от «идеализированных» нагрузок, которым подвергаются элементы изделия. Такая нагрузка в пациент-специфическом случае обладает асимметрией, а ее имитация методами компьютерного моделирования позволяет оценивать и выявлять эффекты, связанные с данной асимметрией. В настоящем исследовании в частности таким эффектом стала зависимость амплитуды возникающего напряжения в проволочном каркасе от области приложения нагрузки, чего, вероятно, не удастся обнаружить при полностью одинаковой симметричной деформации всех стоек протеза. Другим немаловажным преимуществом такого подхода является его неинвазивность – способность оценивать работу изделия в динамике без трудозатратных и рискованных вмешательств с исполь-

зованием только безопасных медицинских средств визуализации, в данном случае компьютерной томографии [14]. Такая особенность не несет риска для пациента, а также позволяет оценить работу медицинского изделия в относительно физиологичных условиях – нестрессовых, без необходимости искусственного кровообращения и применения инвазивных датчиков. Однако два существенных недостатка такого подхода не позволяют применять его во всех случаях, что снижает таким образом его универсальность: относительно малая разрешающая способность средств медицинской визуализации и требования к рентгеноконтрастности. Первый недостаток не позволяет оценивать работу малогабаритных, тонкостенных пленочных или трубчатых изделий, например коронарных стентов. Вторым недостатком не позволяет оценивать неконтрастные объекты и их деформации, прежде всего, это касается биологических, полимерных материалов [15], анализ которых может являться ценным для понимания биомеханики протезов клапанов сердца и сосудов.

Методы, использующие МСКТ в связке с численным моделированием, являются ценными, особенно для бескаркасных биопротезов, динамика перемещения которых может быть наиболее полно оценена именно такими средствами визуализации. Потенциально перспективным направлением служит более комплексный анализ с дополнением представленного моделирования данными эхокардиографии с визуализацией потоков крови. Благодаря этому возможно имитировать не только механические, но и гемодинамические эффекты, возникающие при функционировании биопротеза, с воспроизведением его более сложной биомеханики – взаимодействия «жидкость – твердое тело» (fluid-structure interaction, FSI) [16–18]. Такой комплексный подход может стать предметом дальнейшего изучения и расширения уже существующих знаний о данном биопротезе [8, 19], являясь научно-обоснованной базой для его безопасного использования в хирургической практике.

Заключение

В настоящее время представленный подход является единственной технологией, помогающей исследовать взаимодействие упругого каркаса с элементами нативного корня аорты для оценки физиологичности их функционирования в едином комплексе. Полученные результаты оценки деформации проволочного элемента показывают его значительную подвижность в зонах комиссуральных стоек (до 2,04 мм в радиальном направлении). Однако при численном исследовании его передвижения возникающие эффекты не вызывают критического роста напряжения (до 564 МПа, что в два раза ниже пороговых значений по разрушению

материала) при однократных пациент-специфических нагрузках во время сердечного цикла.

Конфликт интересов

П.С. Онищенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Ю. Клышников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Стасев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Коков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.К. Брель заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Евтушенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш является глав-

ным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Информация об авторах

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Клышников Кирилл Юрьевич, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3211-1250

Овчаренко Евгений Андреевич, заведующий лабораторией новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Стасев Александр Николаевич, научный сотрудник лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Коков Александр Николаевич, заведующий лабораторией лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7573-0636

Брель Наталья Кирилловна, младший научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5643-4022

Евтушенко Алексей Валерьевич, заведующий лабораторией пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0519-783X

Author Information Form

Onishchenko Pavel S., Junior Researcher at the Laboratory for Novel Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Klyshnikov Kirill Yu., Researcher at the Laboratory for Novel Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3211-1250

Ovcharenko Evgeny A., Head of the Laboratory for Novel Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Stasev Alexander N., Researcher at the Laboratory of Heart Defects, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Kokov Alexander N., Head of the Laboratory of Radiation Diagnostic Methods, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7573-0636

Brel Natalia K., Junior Researcher at the Laboratory of Radiation Diagnostic Methods, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5643-4022

Yevtushenko Alexey V., Head of the Laboratory of Heart Defects, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0519-783X

Барбараи Леонид Семенович, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Barbarash Leonid S., Leading Researcher at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

KKYu – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

SAN – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAN – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В., Скопин А.И., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2018. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М; 2018.
2. Jaffer I.H., Whitlock R.P. A mechanical heart valve is the best choice. *Heart Asia*. 2016; 8(1): 62–64. doi:10.1136/heartasia-2015-010660
3. Костюнин А.Е., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю. Современное понимание механизмов структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 11: 145–152. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-145-152
4. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., Gottdiener J.S., Scott C.G., Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 368(9540): 1005–1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8
5. Dunning J., Gao H., Chambers J., Moat N., Murphy G., Pagano D., Ray S., Roxburgh J., Bridgewater B. Aortic valve surgery: Marked increases in volume and significant decreases in mechanical valve use - An analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Mosby Inc. 2011; 142(4). doi:10.1016/j.jtcvs.2011.04.048
6. Nappi F., Mazzocchi L., Avtaar Singh S.S., Morganti S., Sablayrolles J.-L., Acar C., Auricchio F. Complementary Role of the Computed Biomodelling through Finite Element Analysis and Computed Tomography for Diagnosis of Transcatheter Heart Valve Thrombosis. *BioMed research international*. 2018; 2018: 1346308. doi:10.1155/2018/1346308
7. Bianchi M., Marom G., Ghosh R.P., Rotman O.M., Parikh P., Gruberg L., Bluestein D. Patient-specific simulation of transcatheter aortic valve replacement: impact of deployment options on paravalvular leakage. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2019; 18(2): 435–451. doi:10.1007/s10237-018-1094-8
8. Астапов Д.А., Журавлева И.Ю., Клышников К.Ю., Щеглова Н.А., Демидов Д.П., Овчаренко Е.А., Железнев С.И. Экспериментальное и клиническое обоснование эффективности имплантации в аортальную позицию биопротеза «ТИАРА» на каркасе из нитинола. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; (4): 12–21
9. Nitinol Devices & Components. Material Data Sheet. Superelastic Nitinol Alloys. Available at: <https://confluentmedical.com/wp-content/uploads/2016/01/Material-Data-Sheet-Superelastic.pdf>. (accessed 23.02.2021).
10. Beller C.J., Labrosse M.R., Thubrikar M.J., Robicsek F. Role of Aortic Root Motion in the Pathogenesis of Aortic Dissection. *Circulation*. 2004; 109(6): 763–769. doi:10.1161/01.CIR.0000112569.27151.F7
11. Wei W., Evin M., Rapacchi S., Kober F., Bernard M., Jacquier A., Kahn C.J.F., Behr M. Investigating heartbeat-related in-plane motion and stress levels induced at the aortic root. *BioMedical Engineering Online*. 2019; 18(1):19. doi:10.1186/s12938-019-0632-7
12. Cheng A., Dagum P., Miller D.C. Aortic root dynamics and surgery: from craft to science. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2007; 362(1484): 1407–1419. doi:10.1098/rstb.2007.2124
13. Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Нуштаев Д.В., Барбараш Л.С. Усталостная прочность нового биопротеза клапана сердца. *Современные технологии в медицине*. 2017; 9(2): 46–51. doi:10.17691/stm2017.9.2.05
14. Шатов Д.В., Захарьян Е.А. Диагностические возможности при дисфункции протезов клапанов сердца (обзор литературы). *Медицина неотложных состояний*. 2018; 5(92): 34–37. doi:10.22141/2224-0586.5.92.2018.143229
15. Шилько С.В., Хиженок В.Ф., Аничкин В.В. Биомеханические аспекты создания полимерного протеза клапана сердца нового поколения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2010; 1(23): 136–141

16. Sodhani D., Reese S., Aksenov A., Soğanci S., Jockenhövel S., Mela P., Stapleton S.E. Fluid-structure interaction simulation of artificial textile reinforced aortic heart valve: Validation with an in-vitro test. *Journal of Biomechanics*. 2018; 78: 52–69. doi:10.1016/j.jbiomech.2018.07.018.

17. Luraghi G., Wu W., De Gaetano F., Rodriguez Matas J.F., Moggridge G.D., Serrani M., Stasiak J., Costantino M.L., Migliavacca F. Evaluation of an aortic valve prosthesis: Fluid-structure interaction or structural simulation? *Journal of Biomechanics*. 2017; 58: 45–51. doi:10.1016/j.jbiomech.2017.04.004

18. Luraghi G., Migliavacca F., Rodriguez Matas J.F. Study on the Accuracy of Structural and FSI Heart Valves Simulations. *Cardiovascular Engineering and Technology*. Springer New York LLC; 2018; 9(4): 723–738. doi:10.1007/s13239-018-00373-3

19. Астапов Д.А., Демидов Д.П., Семенова Е.И., Железнев С.И., Зорина И.Г., Сырцева Я.В. Первый опыт имплантации ксеноперикардального протеза с каркасом переменной жесткости тиара в аортальную позицию. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015; 17(2): 73–75. doi:10.21688/1681-3472-2013-2-73-75

REFERENCES

1. Bokeriya L.A., Milievskaya E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V., Skopin A.I., YUrlov I.A. Serdechno-sosudistaya hirurgiya – 2018. *Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya*. Moscow; 2018. (In Russian)

2. Jaffer I.H., Whitlock R.P. A mechanical heart valve is the best choice. *Heart Asia*. 2016; 8(1): 62–64. doi:10.1136/heartasia-2015-010660

3. Kostyunin A.E., Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu. Modern understanding of mechanisms of bioprosthetic valve structural degeneration: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 11: 145–152. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-145-152 (In Russian)

4. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., Gottdiener J.S., Scott C.G., Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 368(9540): 1005–1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8

5. Dunning J., Gao H., Chambers J., Moat N., Murphy G., Pagano D., Ray S., Roxburgh J., Bridgewater B. Aortic valve surgery: Marked increases in volume and significant decreases in mechanical valve use - An analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Mosby Inc. 2011; 142(4). doi:10.1016/j.jtcvs.2011.04.048

6. Nappi F., Mazzocchi L., Avtaar Singh S.S., Morganti S., Sablayrolles J.-L., Acar C., Auricchio F. Complementary Role of the Computed Biomodelling through Finite Element Analysis and Computed Tomography for Diagnosis of Transcatheter Heart Valve Thrombosis. *BioMed research international*. 2018; 2018: 1346308. doi:10.1155/2018/1346308

7. Bianchi M., Marom G., Ghosh R.P., Rotman O.M., Parikh P., Gruberg L., Bluestein D. Patient-specific simulation of transcatheter aortic valve replacement: impact of deployment options on paravalvular leakage. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2019; 18(2): 435–451. doi:10.1007/s10237-018-1094-8

8. Astapov D.A., Zhuravleva I.Yu., Klyshnikov K.Yu., Shcheglova N.A., Demidov D.P., Ovcharenko E.A., Zheleznev S.I. Eksperimental'noe i klinicheskoe obosnovanie effektivnosti implantacii v aortal'nyu poziciyu bioproteza «TiARA» na karkase iz nitinola. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2013; (4): 12–21 (In Russian)

9. Nitinol Devices & Components. Material Data Sheet. Superelastic Nitinol Alloys. Available at: <https://confluentmedical.com/wp-content/uploads/2016/01/Material-Data-Sheet-Superelastic.pdf>. (accessed 23.02.2021).

10. Beller C.J., Labrosse M.R., Thubrikar M.J., Robicsek

F. Role of Aortic Root Motion in the Pathogenesis of Aortic Dissection. *Circulation*. 2004; 109(6): 763–769. doi:10.1161/01.CIR.0000112569.27151.F7

11. Wei W., Evin M., Rapacchi S., Kober F., Bernard M., Jacquier A., Kahn C.J.F., Behr M. Investigating heartbeat-related in-plane motion and stress levels induced at the aortic root. *BioMedical Engineering Online*. 2019; 18(1):19. doi:10.1186/s12938-019-0632-7

12. Cheng A., Dagum P., Miller D.C. Aortic root dynamics and surgery: from craft to science. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2007; 362(1484): 1407–1419. doi:10.1098/rstb.2007.2124

13. Klyshnikov K.U., Ovcharenko E.A., Nyshtaev D. V., Barbarash L.S. Fatigue strength of a novel heart valve bioprosthesis. *Sovremennyye Tehnologii v Medicine*. 2017; 9(2): 46–51. doi:10.17691/stm2017.9.2.05 (In Russian)

14. SHatov D.V., Zahar'yan E.A. Diagnosticheskie vozmozhnosti pri disfunkcii protezov klapanov serdca (obzor literatury). *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2018; 5(92): 34–37. doi:10.22141/2224-0586.5.92.2018.143229 (In Russian)

15. Shil'ko S.V., Hizhenok V.F., Anichkin V.V. Biomekhanicheskie aspekty sozdaniya polimernogo proteza klapana serdca novogo pokoleniya. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2010; 1(23): 136–141 (In Russian)

16. Sodhani D., Reese S., Aksenov A., Soğanci S., Jockenhövel S., Mela P., Stapleton S.E. Fluid-structure interaction simulation of artificial textile reinforced aortic heart valve: Validation with an in-vitro test. *Journal of Biomechanics*. 2018; 78: 52–69. doi:10.1016/j.jbiomech.2018.07.018.

17. Luraghi G., Wu W., De Gaetano F., Rodriguez Matas J.F., Moggridge G.D., Serrani M., Stasiak J., Costantino M.L., Migliavacca F. Evaluation of an aortic valve prosthesis: Fluid-structure interaction or structural simulation? *Journal of Biomechanics*. 2017; 58: 45–51. doi:10.1016/j.jbiomech.2017.04.004

18. Luraghi G., Migliavacca F., Rodriguez Matas J.F. Study on the Accuracy of Structural and FSI Heart Valves Simulations. *Cardiovascular Engineering and Technology*. Springer New York LLC; 2018; 9(4): 723–738. doi:10.1007/s13239-018-00373-3

19. Astapov D.A., Demidov D.P., Semenova E.I., Zheleznev S.I., Zorina I.G., Syrceva YA.V. Pervyj opyt implantacii ksenoperikardial'nogo proteza s karkasom peremennoj zhestkosti tiara v aortal'nyu poziciyu. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2015; 17(2): 73–75. doi:10.21688/1681-3472-2013-2-73-75 (In Russian)

Для цитирования: Онищенко П.С., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Стасев А.Н., Коков А.Н., Брель Н.К., Евтушенко А.В., Барбараш Л.С. Неинвазивный метод анализа функционирования in vivo бескаркасного протеза клапана сердца «TiAra». *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(3): 143-151. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-143-151

To cite: Onishchenko P.S., Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A., Stasev A.N., Kokov A.N., Brel N.K., Yevtushenko A.V., Barbarash L.S. Non-invasive methods of in vivo functioning analysis frameless heart valve prosthesis “TiAra”. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(3): 143-151. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-143-151

МИНИИНВАЗИВНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ И ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

П.А. Шушпанников, И.К. Халивопуло, И.Ф. Шабаев, И.Н. Сизова, Р.С. Тарасов

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

Основные положения

- В статье представлены результаты эндоваскулярной и миниинвазивной коррекции дефекта межпредсердной перегородки у детей в возрасте до 3 и от 3 до 18 лет с последующей оценкой процесса ремоделирования сердца.

Цель

Сравнить результаты и особенности ремоделирования сердца (РС) у детей в возрасте до и старше 3 лет после миниинвазивной хирургической и эндоваскулярной коррекции дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП).

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование включено 100 детей с вторичным ДМПП, которым выполнена коррекция с использованием методов миниинвазивной и эндоваскулярной хирургии. Пациенты разделены на две группы: в первую ($n = 42$) вошли дети в возрасте до 3 лет, медиана возраста 2 [1,5; 3] года, во вторую ($n = 58$) – дети в возрасте 4–18 лет, медиана возраста 7 [6; 12] лет ($p = 0,001$). Группы детей, в соответствии с дизайном исследования, статистически значимо различались по росту и массе тела ($p = 0,001$). По диаметру ДМПП, доли пациентов, имеющих морфологию дефекта в виде перфорированных аневризм, дефицита аортального края различий в группах не выявлено ($p < 0,05$). В госпитальном периоде и через 3–4 мес. после операций оценены результаты вмешательств, а также функциональные показатели, характеризующие РС по данным эхокардиографии.

Результаты

Анализ госпитальных результатов показал, что всем детям в обеих группах успешно выполнено хирургическое закрытие ДМПП в отсутствие резидуального шунта. Не выявлено госпитальных и среднеотдаленных осложнений. Время нахождения в стационаре детей до 3 лет составило 7,5 [3; 9] сут, что было значимо больше в сравнении с детьми старшей возрастной группы (3 [3; 7] сут); $p = 0,001$. Длительность пребывания детей младшей возрастной группы в отделении анестезиологии и реанимации составила 24 ч [0; 24], тогда как в старшей группе – 0 [0; 24] сут; $p = 0,001$. В послеоперационном периоде у детей до 3 лет значимо снижался уровень гемоглобина (со 124,5 [119; 130] до 105 [97; 122] г/л, $p = 0,001$), тогда как в старшей группе данный показатель практически не менялся. Анализ эхокардиографических параметров РС на протяжении 3–4 мес. наблюдения в группах продемонстрировал, что у детей старше 3 лет исходные изменения сердца, свидетельствовавшие о патологическом РС, были выражены в большей степени. В обеих исследуемых группах на протяжении всего периода наблюдения выявлена существенная динамика эхокардиографических показателей, проявившаяся в виде возрастания объема и размера левых отделов сердца и уменьшения объема и размеров правого сердца.

Заключение

Госпитальные и среднеотдаленные результаты миниинвазивной и эндоваскулярной коррекции ДМПП подтверждают эффективность и безопасность данных вмешательств у детей различного возраста. У исследуемых старше 3 лет исходно более выражено патологическое РС по сравнению с детьми в возрасте до 3 лет, что, вероятно, свидетельствует о целесообразности коррекции ДМПП в раннем возрасте. При этом дети младшей возрастной группы чаще нуждаются в искусственной вентиляции легких, искусственном кровообращении

и характеризуются более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии и стационаре. Увеличение доли эндоваскулярных вмешательств в группе детей младшего возраста могло бы нивелировать данные негативные последствия. Динамика показателей РС после коррекции ДМПП в группах детей различного возраста демонстрирует сопоставимые положительные тренды.

Ключевые слова Дефект межпредсердной перегородки • Эндоваскулярная коррекция • Миниинвазивная хирургия • Ранний возраст • Ремоделирование сердца

Поступила в редакцию: 28.04.2022; поступила после доработки: 22.06.2022; принята к печати: 03.07.2022

MINIMALLY INVASIVE AND ENDOVASCULAR CLOSURE OF ATRIAL SEPTAL DEFECT IN CHILDREN OF DIFFERENT AGES

P.A. Shushpannikov, I.K. Halivopulo, I.F. Shabaev, I.N. Sizova, R.S. Tarasov

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The article presents the outcomes of endovascular and minimally invasive atrial septal defect closure in children under the age of 3 and aged 3 to 18 years with subsequent assessment of heart remodeling.

Aim To compare the outcome and features of cardiac remodeling (CR) in children under and over 3 years of age after minimally invasive (MI) and endovascular closure of atrial septal defect (ASD).

Methods The retrospective single-center study included 100 children with secondary ASD who underwent endovascular and MI ASD closure. The patients were divided into 2 groups. The first group (n = 42) included children under the age of 3 years after MI and EC, the median age was 2 years [1.5; 3], and the second group (n = 58) included children aged 4-18 years after MI and EC, the median age was 7 years [6; 12], respectively, p = 0.001. According to the design of the study, the groups statistically differed in height and body weight (p = 0.001). According to the ASD diameter, there were no differences between the groups (p < 0.05) in the number of patients with perforated atrial septal aneurysms and aortic rim deficiency. During inpatient care and 3–4 months after surgery, the outcome and indices of CR obtained by echo imaging were assessed.

Results Surgical outcomes and medium-term follow-up analysis revealed that all children in both groups successfully underwent ASD closure in the absence of residual shunts. There were no hospital-acquired and medium-term complications. The length of hospital stay of children under 3 years was 7.5 days. [3; 9], which was significantly longer in comparison with the children of the older age group (3 days. [3;7]), (p = 0,001). ICU length of stay in the younger group of children was 24 hours [0; 24], while in the older group it was 0 days. [0; 24], p = 0,001. In the postoperative period, hemoglobin levels significantly decreased in children under 3 years of age (from 124.5 [119; 130] g/L, to 105 [97; 122] g/L, (p = 0.001)), while in the older age group this indicator remained the same. The analysis of features of CR during 3-4-month follow-up in both groups revealed that the initial changes indicating pathological CR were more pronounced in children older than 3 years. Significant dynamics of echocardiographic indices were observed in both groups during follow-up period, it manifested in the form of an increased volume and size of the left heart, and decreased volume and size of the right heart.

Conclusion Endovascular and minimally invasive ASD closure is an effective and safe technique of ASD closure in children of various ages. In children over 3 years of age, pathological CR is initially more pronounced than in children under 3 years of age, indicating the expediency of an early ASD closure. At the same time, younger

children more often require mechanical ventilation, cardiopulmonary bypass, and a longer hospital stay and ICU stay. Higher number of EC performed in the group of young children could offset these negative consequences. Changes in CR indices after ASD closure in groups of children of different ages demonstrates comparable positive trends.

Keywords

Atrial septal defect • Endovascular closure • Minimally invasive surgery • Early age • Heart remodeling

Received: 28.04.2022; received in revised form: 22.06.2022; accepted: 03.07.2022

Список сокращений

ДМПП	– дефект межпредсердной перегородки	ПЖ	– правый желудочек
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких	ПП	– правое предсердие
ИК	– искусственное кровообращение	РС	– ремоделирование сердца
ЛЖ	– левый желудочек	ЭхоКГ	– эхокардиография
ЛП	– левое предсердие		

Введение

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) – распространенный врожденный порок сердца, связанный с шунтированием объема крови из левого (ЛП) в правое предсердие (ПП) через отверстие разного размера и морфологии в межпредсердной перегородке и приводящий к расширению правых отделов сердца. Гемодинамическая перегрузка объемом крови провоцирует патологическое ремоделирование миокарда, которое включает множество процессов [1]. Механизмы ремоделирования миокарда сложны и в основном изучены на моделях ишемического повреждения миокарда или перегрузки давлением, в частности при системной гипертензии [2]. Длительное существование ДМПП приводит к фиброзу миокарда и его систоло-диастолической дисфункции, а также может вызывать поздние наджелудочковые аритмии [3]. У детей младшего возраста механический стресс, связанный с перегрузкой правого сердца давлением, способствует активации в миокарде провоспалительных цитокинов, также вносящих вклад в патологическое ремоделирование сердца (РС) [4]. В литературе представлены данные о спонтанном закрытии ДМПП, характерном для малых дефектов, тогда как большие дефекты, наоборот, склонны к увеличению [5, 6].

С середины XX в. основным методом лечения ДМПП стала «открытая» операция с искусственным кровообращением (ИК). В последние десятилетия начали применять миниинвазивные хирургические доступы (в том числе боковую миниторакотомию), которые способствовали минимизации операционной травмы. У таких пациентов снизился риск осложнений, ускорился процесс реабилитации [7]. С конца семидесятых годов XX в. активно развиваются эндоваскулярные методы лечения ДМПП.

Накопление опыта, совершенствование и расширение линейки окклюдеров, изучение отдаленных

результатов эндоваскулярных вмешательств позволило получить этому виду коррекции статус операции выбора при изолированных ДМПП и в настоящее время доминировать над «открытыми» методами коррекции, несмотря на ряд ограничений (большой размер дефекта, дефицит краев, перфорированная аневризма, не всегда позволяющие адекватно позиционировать и имплантировать окклюдер).

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о сроках коррекции ДМПП. Одни авторы считают, что вмешательство необходимо выполнять детям в возрасте не менее 3 лет, другие – детям старше 4–6 лет [8, 9]. По данным российских рекомендаций, эндоваскулярное лечение ДМПП не показано детям раннего возраста, под которым понимают широкий диапазон – от 2 до 6 лет [10].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению процессов РС при различной патологии, работ по оценке РС у детей разного возраста при ДМПП крайне мало, а сопоставление результатов миниинвазивной и эндоваскулярной коррекции порока сердца у данных больных ранее не выполняли. Между тем получение новых знаний о потенциале обратного РС у детей различного возраста имеет важное значение, поскольку позволит определить оптимальные сроки коррекции септального дефекта с использованием малоинвазивных хирургических и эндоваскулярных методов лечения.

Целью настоящего исследования стало сравнение результатов и особенностей РС у детей в возрасте до и старше 3 лет после миниинвазивной хирургической и эндоваскулярной коррекции ДМПП.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование, дизайн которого одобрен локальным этическим комитетом научно-исследовательского института, включено 100 детей с изолированным вторичным ДМПП (старше года, но до 18 лет), которым

выполнена малоинвазивная хирургическая и эндоваскулярная коррекция порока в период с начала 2017 г. по начало 2020 г. По возрастному принципу сформированы две группы пациентов, доступных для динамического наблюдения с выполнением эхокардиографии (ЭхоКГ) спустя 3–4 мес. после вмешательства. В первую группу вошли дети до 3 лет ($n = 42$), медиана возраста 2 года [1,5; 3], во вторую группу – дети от 4 до 18 лет ($n = 58$), медиана возраста 7 лет [6; 12], после миниинвазивного хирургического и эндоваскулярного лечения.

Проведена клиничко-демографическая оценка включенных в исследование больных (табл. 1). Группы были статистически различны по возрасту, росту и массе тела, что подразумевал дизайн исследования; сопоставимы – по диаметру ДМПП, доли пациентов женского пола. Успех вмешательства в обеих группах составил 100%, при отсутствии значимых неблагоприятных событий (смерть, дислокация устройства, реоперация, резидуальный сброс). По структуре и количеству пациентов со сложной анатомией ДМПП (дефицит краев, наличие множественных дефектов) группы были сопоставимы.

При эндоваскулярной коррекции ДМПП применена стандартная методика с использованием соответствующего окклюдера. При помощи измерительного баллона оценены размеры септального дефекта только при наличии одиночных ДМПП. В случаях с множественными дефектами измерение баллонами не проводили ввиду риска разрыва истонченной перегородки и увеличения дефекта с уменьшением вероятности корректно имплантировать окклюдер. В таких случаях ориентировались на данные трансторакальной эхокардиографии, выполненной на аппарате экспертного класса, и применяли окклюдер для закрытия открытого овального окна. После коррекции ДМПП детям назначали стандартную терапию, в частности включающую ацетилсалициловую кислоту в дозе 3–5 мг/кг массы

тела на 6 мес. У детей при миниинвазивном хирургическом вмешательстве использована правосторонняя аксиллярная торакотомия с наложением заплат из аутоперикарда в зоне дефекта в условиях ИК.

Накануне перед вмешательством и через 3–4 мес. после закрытия дефекта всем пациентам выполнена трансторакальная ЭхоКГ на аппарате экспертного класса. Оценивали стандартные показатели: конечные систолический и диастолический размеры, конечные систолический и диастолический объем, размер ЛП, размер ПП и правого желудочка (ПЖ), фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки и градиент на трикуспидальном клапане (табл. 2.).

В течение госпитального и 3–4 мес. периода наблюдения оценивали следующие клинические конечные точки: смерть, значимые геморрагические осложнения (которые включали кровотечения, связанные с вмешательством), экстренное хирургическое вмешательство, резидуальный шунт. Помимо этого, учитывали развитие гидро- или гемоперикарда, воздушной эмболии, дислокации окклюдера, нарушения ритма, связанные с вмешательством, тромбообразование на окклюдере. Определяли длительность пребывания больных в отделении анестезиологии и реанимации и продолжительность госпитального периода.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования осуществлена с помощью пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Первоначально проведена проверка на нормальность распределения данных по критерию Колмогорова – Смирнова и в связи с отсутствием нормального распределения данных использованы непараметрические критерии. Описательные статистические данные представлены в виде медианы и 25-го

Таблица 1. Клиничко-демографическая и периоперационная характеристика больных
Table 1. Clinical, demographic and perioperative characteristics of patients

Показатель / Indicator	До 3 лет / Up to 3 years	После 3 лет / Older than 3 years	p
Возраст, лет / Age, years	2 [1,5; 3]	7 [6; 12]	0,001
Женский пол / Female, n (%)	30 (71,5)	39 (67)	0,725
Рост, см / Height, cm	85 [83; 92]	129 [116; 148]	0,001
Масса тела, кг / Weight, kg	12 [10; 13]	24,5 [20; 38]	0,001
Диаметр ДМПП, мм / ASD diameter, mm	13 [10; 16]	13,5 [10; 16]	0,870
Наличие перфорированной аневризмы / Presence of atrial septal aneurysm, n (%)	12 (28,5)	11 (19)	0,418
Наличие двух и более дефектов / Presence of two or more defects, n (%)	13 (28,5)	11 (19)	0,696
Дефицит краев / ASD rim deficiency, n (%)	17 (40,5)	25 (43)	0,715
Остаточный сброс / Residual discharge, n (%)	0 (0)	0 (0%)	

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25%; 75%]) или n (%). ДМПП – дефект межпредсердной перегородки.

Note: data are presented as median, 25 and 75 percentiles (Me [25%; 75%]) or n (%). ASD – atrial septal defect.

и 75-го квартилей – Ме (25%; 75%) для количественных переменных, в виде частоты встречаемости n (%) для качественных. При сравнении количественных признаков в группах использовали критерий Манна – Уитни. При сравнении динамики показателей внутри групп применяли критерий Уилкоксона. Для оценки качественных признаков – критерий χ^2 (Пирсона) с поправкой Йетса.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Результаты

Соотношение детей после миниинвазивной хирургической и эндоваскулярной коррекции ДМПП в младшей группе составило 30 и 12 пациентов, в старшей группе – 20 и 38 больных соответственно. Длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) для детей группы младшего возраста составила 246 [0; 330] мин, для пациентов группы старшего возраста – 0 [0; 264] мин; $p = 0,001$. Продолжительность ИК – 34 [0; 47] и 0 [0; 24] мин соответственно; $p = 0,001$. В группе детей до 3 лет во время операции значимо снижался уровень гемоглобина, который до операции составлял 124,5 [119; 130] г/л, а после – 105 [7; 122] г/л, тогда как в группе старшего возраста – 134,5 [128; 136] и 128,5 [113; 135] г/л соответственно; $p = 0,001$. В группе младшего возраста в 2 (4,8%) случаях потребовалось переливание крови, в группе старшего возраста – в 3 (5,2%) случаях. Несмотря на это, больные не нуждались в реоперациях, связанных с кровотечением, резидуального шунта в группах также не выявлено.

Пребывание в отделении анестезиологии и реанимации было более продолжительным среди детей группы младшего возраста в сравнении с детьми старшего возраста – 24 [0; 24] и 0 [0; 24] ч соответственно; $p = 0,001$. Дислокации окклюдера, воздушной эмболии, резидуального шунта, а также

осложнений со стороны места доступа в группах не отмечено ни в одном случае. Время пребывания в стационаре для детей группы младшего возраста составило 7,5 [3; 9] сут, тогда как во второй лишь 3 [3; 7] сут; $p = 0,001$ (табл. 2).

При анализе данных трансторакальной ЭхоКГ до вмешательства выявлены различия между группами, что было связано как с большими значениями показателей в группе детей старшего возраста, так и, вероятно, с большей выраженностью показателей патологического РС, что проявлялось увеличением значений объема и размера ЛЖ, ПЖ, ПП в сагиттальной и фронтальной плоскости, чем в группе детей младшего возраста. Спустя 3–4 мес. сохранились прежние статистические изменения (табл. 3).

При анализе данных ЭхоКГ внутри каждой группы до и после вмешательства у детей младшего возраста отмечено статистически значимое уменьшение размера ПЖ и ПП в сагиттальной и фронтальной плоскостях, тогда как в группе детей старшего возраста статистически значимо увеличились размер и объем ЛЖ (конечные систолический и диастолический размеры, конечные систолический и диастолический объемы), а также уменьшился размер ПЖ и ПП в сагиттальной и фронтальной плоскостях ($p < 0,05$). ЛП, фракция выброса ЛЖ и регургитация на трикуспидальном клапане статистически значимо не менялись (табл. 4).

Обсуждение

Последние два десятилетия активно развиваются миниинвазивное хирургическое лечение, направленное на уменьшение рисков раневых осложнений, улучшение результатов реабилитации и оптимизацию косметического эффекта, а также эндоваскулярные вмешательства, не требующие выполнения разрезов, применения ИК и чаще всего ИВЛ. В литературе приведено много различных сравнений «открытой» и эндоваскулярной хирургии ДМПП.

Таблица 2. Результаты операции
Table 2. Surgery outcomes

Показатель / Indicator	До 3 лет / Up to 3 years	После 3 лет / Older than 3 years	P
Длительность ИВЛ, мин / Duration of the mechanical ventilation, min	246 [0; 330]	0 [0; 264]	0,001
Длительность пребывания в стационаре, сут / The length of hospital stay, days	7,5 [3; 9]	3 [3; 7]	0,001
Гемоглобин до операции / Hemoglobin before surgery	124,5 [119; 130]	134 [128; 136]	0,561
Гемоглобин после операции с учетом коррекции, г/л / Hemoglobin after taking into account the correction, g/L	105 [97; 122]	128,5 [113; 135]	0,001
Длительность пребывания в АРО, ч / The length of stay in the ICU, h	24 [0; 24]	0 [0; 24]	0,001
Продолжительность ИК, мин / CPB duration, min	34 [0; 47]	0 [0; 31]	–
Диаметр перешейка окклюдера, мм / Occluder diameter, mm	–	12 [8; 26]	–

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25%; 75%]). АРО – отделение анестезиологии и реанимации; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИК – искусственное кровообращение.
Note: data are presented as median, 25 and 75 percentiles (Me [25%; 75%]), ICU – intensive care unit; CPB – cardiopulmonary bypass.

Таблица 3. Динамика ЭхоКГ-показателей ремоделирования сердца между группами
Table 3. Dynamics of echocardiographic indices of cardiac remodeling in groups

Показатель / Indicator	До лечения ДМПП / Before ASD treatment, <3 лет / years	До лечения ДМПП / Before ASD treatment, >3 лет / years	p	Через 3–4 мес. / After 3–4 months, <3 лет / years	Через 3–4 мес. / After 3–4 months, >3 лет / years	p
КДР ЛЖ, см / LVEDD, cm	2,9 [2,7; 3,2]	3,7 [3,3; 4,1]	0,0001	2,9 [2,7; 3,2]	3,8 [3,5; 4,35]	0,0001
КСР ЛЖ, см / LVESD, cm	1,8 [1,6; 1,9]	2,3 [2; 2,5]	0,0001	1,8 [1,6; 2,0]	2,35 [2,15; 2,6]	0,0001
КДО ЛЖ, мл / LVEDV, mL	34 [27; 40]	59,5 [44,5; 74]	0,0001	38 [30; 41]	62 [49; 85,5]	0,0001
КСО ЛЖ, мл / LVESV, mL	10 [7; 13]	18 [13; 22]	0,0001	10 [7; 11]	19 [15; 25]	0,0001
ЛП, см / LA, cm	2 [1,8; 2,1]	2,4 [2,1; 2,8]	0,0001	2 [1,8; 2,2]	2,6 [2,35; 2,85]	0,0001
ФВ ЛЖ / LVEF, %	70 [65; 74]	71 [67; 74]	0,377	71 [68; 74]	69,5 [67; 73]	0,104
ПЖ, см / RV, cm	1,6 [1,4; 2,0]	1,8 [1,5; 2,3]	0,0001	1,2 [1,1; 1,3]	1,5 [1,25; 1,65]	0,0001
ПП сагиттальный, см / RA sagittal, cm	3,1 [2,8; 3,3]	3,7 [3,4; 4]	0,0001	2,5 [2,2; 2,6]	3,1 [2,75; 3,55]	0,0001
ПП фронтальный, см / RA frontal, cm	3,2 [2,9; 3,5]	3,8 [3,5; 4,1]	0,0001	2,7 [2,3; 2,9]	3,2 [2,9; 3,7]	0,0001
МЖП, см / IVS, cm	0,4 [0,4; 0,4]	0,5 [0,4; 0,6]	0,0002	0,4 [0,4; 0,5]	0,5 [0,4; 0,6]	0,0002
Регургитация на ТК, степень / Regurgitation in TV, degree	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,727	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,957

Примечание. Здесь и в табл. 4 данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25%; 75%]). ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ТК – трикуспидальный клапан; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.
Note. Here and in Table 4 the data are presented in the form of median, 25 and 75 percentiles – Me [25%; 75%]. ASD – atrial septal defect; IVS – interventricular septum; LA – left atrium; LVEDD – left ventricular end-diastolic dimension; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVEF – ejection fraction; LVESD – left ventricular end-systolic dimension; LVESV – left ventricular end-systolic volume; RA – right atrium; RV – right ventricle; TV – tricuspid valve.

Таблица 4. Динамика ЭхоКГ-показателей ремоделирования сердца внутри групп
Table 4. Dynamics of echocardiographic indices of cardiac remodeling in groups

Показатель / Indicator	До лечения ДМПП / Before ASD treatment, <3 лет / years	После ДМПП / After ASD treatment, <3 лет / years	p	Через 3–4 мес. / After 3–4 months, <3 лет / years	Через 3–4 мес. / After 3–4 months, >3 лет / years	p
КДР ЛЖ, см / LVEDD, cm	2,9 [2,7; 3,2]	2,9 [2,7; 3,2]	0,757	3,7 [3,3; 4,1]	3,8 [3,5; 4,35]	0,026
КСР ЛЖ, см / LVESD, cm	1,8 [1,6; 1,9]	1,8 [1,6; 2,0]	0,773	2,3 [2; 2,5]	2,35 [2,15; 2,6]	0,026
КДО ЛЖ, мл / LVEDV, mL	34 [27; 40]	38 [30; 41]	0,061	59,5 [44,5; 74]	62 [49; 85,5]	0,027
КСО ЛЖ, мл / LVESV, mL	10 [7; 13]	10 [7; 11]	0,958	18 [13; 22]	19 [15; 25]	0,022
ЛП, см / LA, cm	2 [1,8; 2,1]	2 [1,8; 2,2]	0,133	2,4 [2,1; 2,8]	2,6 [2,35; 2,85]	0,013
ФВ ЛЖ / LVEF, %	70 [65; 74]	71 [68; 74]	0,193	71 [67; 74]	69,5 [67; 73]	0,172
ПЖ, см / RV, cm	1,6 [1,4; 2,0]	1,2 [1,1; 1,3]	0,001	1,8 [1,5; 2,3]	1,5 [1,25; 1,65]	0,002
ПП сагиттальный, см / RA sagittal, cm	3,1 [2,8; 3,3]	2,5 [2,2; 2,6]	0,001	3,7 [3,4; 4]	3,1 [2,75; 3,55]	0,001
ПП фронтальный, см / RA frontal, cm	3,2 [2,9; 3,5]	2,7 [2,3; 2,9]	0,001	3,8 [3,5; 4,1]	3,2 [2,9; 3,7]	0,001
МЖП, см / IVS, cm	0,4 [0,4; 0,4]	0,5 [0,4; 0,6]	0,001	0,4 [0,4; 0,5]	0,5 [0,4; 0,6]	0,576
Регургитация на ТК, степень / Regurgitation in TV, degree	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,463	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,523

За последние 10 лет появились единичные сравнения миниинвазивного метода с эндоваскулярной коррекцией ДМПП [11, 12]. Однако эти работы включали результаты вмешательств безотносительно изучения процессов РС и возрастных характеристик пациентов.

В ряде исследований [13, 14] показано, что после эндоваскулярной коррекции положительное РС происходит в ранние сроки, тогда как после «открытого» вмешательства – в сроки от 6 мес. до года. Максимальное снижение объема и размеров правых отделов отмечено в первые 7 дней после вмешательства. Кроме того, по мере увеличения возраста детей росло число больных с повышенным систолическим давлением в ПЖ. У детей старшего возраста чаще встречалась дилатация ПП, ПЖ и легочного ствола. Независимо от возраста нормализация объемов и размера правых отделов сердца зарегистрирована через год после коррекции ДМПП. Представленное нами исследование согласуется с результатами этих работ в части раннего РС после обоих способов лечения и более выраженных процессов РС у детей старшего возраста, что может быть аргументом для более рутинного применения в клинической практике методов миниинвазивной и эндоваскулярной хирургии ДМПП, в том числе у детей раннего возраста (до 3 лет), разумеется, при сопоставлении всех рисков и пользы от вмешательства в соответствии с опытом кардиокоманды конкретного центра. Результаты опубликованной ранее работы исследователей нашего центра [15], в которой авторы провели анализ процесса РС у детей после коррекции ДМПП эндоваскулярным методом в госпитальный, тридцатидневный и трехмесячный периоды наблюдения, показали, что уже спустя сутки после установки окклюдера в ДМПП происходит значимое положительное РС. Через месяц после коррекции у детей обеих групп (дошкольного и школьного возраста) выявлена еще более выраженная динамика положительного РС. К трехмесячному периоду наблюдения отмечено замедление процессов РС в группах – в основном обнаружены лишь тенденция уменьшения некоторых оцениваемых ЭхоКГ-параметров или отсутствие динамики.

Помимо структурно-функционального РС у детей в мировой практике проводят исследования электрического ремоделирования. Так, в зарубежной литературе в 2018 г. опубликовано проспективное исследование, посвященное изучению электрического РС педиатрической группы [16]. В исследование вошли 30 детей с изолированным септальным дефектом и хорошими краями, которым успешно выполнено закрытие ДМПП. Оценено изменение параметров в 12 отведениях электрокардиограммы в госпитальный, одно- и 6-месячный периоды. Улучшение электрического ремоделиро-

вания у детей после коррекции окклюдером зарегистрировано уже через 24 ч после закрытия дефекта. По электрокардиограмме отмечено прогрессивное и устойчивое улучшение продолжительности зубца Р, дисперсия зубца Р, длительность QT и дисперсия QT, которое сократилось к 6-месячному сроку наблюдения. Следовательно, коррекция ДМПП в педиатрической возрастной группе играет важную профилактическую роль в развитии в будущем предсердных аритмий через обратное электрическое ремоделирование.

В 2018 г. опубликовано одноцентровое исследование [17], которое обосновывает пользу коррекции ДМПП у детей младше 3 лет. В период с 1999 по 2014 г. в исследование включено 157 детей, направленных на эндоваскулярную коррекцию гемодинамически значимого дефекта сердца. Средний возраст исследуемых составил $2,2 \pm 0,6$ года, вес – $12,5 \pm 2,5$ кг. Из всей когорты прооперировано 149 детей (8 отказались): в 92 случаях с одинарным дефектом и в 52 – с двойным или множественным дефектами. После процедуры в течение года у детей произошло положительное ремоделирование и наблюдалось ускорение физического развития, субъективное улучшение клинического состояния (лучшая переносимость физических нагрузок). У более половины пациентов показано улучшение антропометрических параметров (увеличение веса) и снижение числа эпизодов инфекций дыхательных путей. Осложнений в госпитальном и отдаленном периодах не выявлено. Результаты этого исследования коррелируют с данными, полученными и в нашем исследовании, согласно которому в группе детей в возрасте до 3 лет при использовании методов миниинвазивного хирургического и эндоваскулярного лечения получены удовлетворительные результаты в отсутствие осложнений, что сопоставимо с результатами коррекции ДМПП у детей старшего возраста.

Проведенное исследование показало, что коррекция ДМПП в ранние сроки (до 3 лет) демонстрирует спустя 3–4 мес. наблюдения положительное РС (уменьшение размера ПЖ и ПП) без существенного изменения левых отделов. Тогда как у детей старше 3 лет в среднеотдаленном периоде наблюдения отмечено изменение как правых отделов (уменьшение размера ПЖ и ПП), так и левых (увеличение размера и объема ЛЖ) отделов сердца, что, вероятно, обусловлено более длительным существованием патологического ремоделирования и перераспределением объема шунтирования крови после коррекции септального дефекта [18]. Данные, полученные в работе, указывают на обратимость патологических изменений у детей с ДМПП в любом возрасте, но с более выраженными изменениями у детей в группе старше 3 лет, что может свидетельствовать о пользе ранней коррекции ДМПП.

Современное развитие хирургических и эндоваскулярных методов лечения позволяет получать обнадеживающие результаты коррекции ДМПП у детей младшего возраста без увеличения рисков как в госпитальном, так и отдаленном периоде наблюдения. Однако помимо положительного влияния есть и отрицательные стороны коррекции ДМПП в группе детей до 3 лет: чаще необходима ИВЛ, более длительное пребывание в отделении анестезиологии и реанимации, более продолжительное ИК и общее нахождение в стационаре. Тем не менее эти особенности не оказывают значимого влияния на результаты коррекции септального дефекта в сравнении с детьми старшего возраста.

Заключение

Результаты данного исследования показали, что оба метода коррекции ДМПП, миниинвазивный хирургический и эндоваскулярный, включая случаи со сложной анатомией перегородки, демонстрируют высокую эффективность и безопасность как в госпитальном периоде наблюдения, так и спустя 3–4 мес. после вмешательства. У участников обеих групп (младше и старше 3 лет) отмечено положительное влияние лечения на процессы ремоделиро-

вания сердца. Несмотря на то что дети младше 3 лет чаще нуждаются в использовании ИВЛ и ИК, пребывании в отделении анестезиологии и реанимации, более длительном нахождении в стационаре, при сопоставимых госпитальных и среднетотдаленных клинических и функциональных результатах, у них менее выражены процессы патологического ремоделирования по сравнению с детьми старшего возраста. Увеличение доли эндоваскулярной хирургии в группе детей младшего возраста могло бы нивелировать данные негативные последствия.

Конфликт интересов

П.А. Шушпанников заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.К. Халивопуло заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Ф. Шабаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Сизова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Шушпанников Павел Андреевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7928-1121

Халивопуло Иван Константинович, врач – сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением кардиохирургии № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0661-4076

Шабаев Ильмир Фанильевич, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0101-2567

Сизова Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8076-8746

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент 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

Shushpannikov Pavel A., Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7928-1121

Halivopulo Ivan K., Cardiovascular Surgeon, Head of the Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0661-4076

Shabaev Ilmir F., Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0101-2567

Sizova Irina N., PhD, Researcher at the Laboratory of Heart Defects, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8076-8746

Tarasov Roman S., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular 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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузьмина О.К., Рутковская Н.В. Ремоделирование миокарда при поражениях клапанов сердца. Сибирское медицинское обозрение. 2017; 2(104): 5-14. doi:10.20333/2500136-2017-2-5-14
2. Humeres C., Frangogiannis N.G. Fibroblasts in the infarcted, remodeling, and failing heart. JACC Basic Transl Sci. 2019; 4(3): 449–467. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.02.006
3. Smith B., Thomson J., Crossland D., Spence M.S., Morgan G.J. UK multicenter experience using the gore septal occluder (GSO (TM)) for atrial septal defect closure in children and adults. Catheter. Cardiovasc. Interv. 2014; 83(4): 581–586. doi: 10.1002/ccd.25216.
4. Qing M., Schumacher K., Heise R., Wöltje M., Vazquez-Jimenez J.F., Richter T., Arranda-Carrero M., Hess J., Bernuth G., Seghaye M-C. Intramyocardial synthesis of pro- and anti-inflammatory cytokines in infants with congenital cardiac defects. JACC. 2003; 41(12): 2266–2274. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00477-7.
5. Fiszer R., Szkutnik M., Chodór B., Białkowski J. Spontaneous closure of a large atrial septal defect in an infant. Postepy Kardiologii Interwencyjnej. 2014; 10(4): 264–266. doi: 10.5114/pwki.2014.46768
6. Galea N., Grech V. Spontaneous closure of a large secundum atrial septal defect. Images Paediatr Cardiol. 2002; 4(3): 21–29.
7. Kim N.K., Su-Jin, J.Yo. Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect: Does Age Matter? Korean Circ J. 2011; 41(11): 633–638. doi: 10.4070/kcj.2011.41.11.633
8. De Meester P., Van De Bruaene A., Herijgers P., Voigt J-U., Vanhees L., Budts W. Increased pulmonary artery pressures during exercise are related to persistent tricuspid regurgitation after septal defect closure. Acta Cardiol. 2013; 68(4): 365–372. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.017
9. Шушпанников П.А., Тарасов Р.С. Транскатетерная коррекция дефектов межпредсердной перегородки у детей: фокус на ремоделирование сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (1): 82-91. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-1-82-91
10. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца. Под ред. Л.А. Бокерия. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева. 2014; 342 с. https://racvs.ru/custom/files/clinic/Nac_rec_VPS_deti.pdf
11. Bichell D.P., Geva T., Bacha E.A., Mayer J.E., Jonas R.A., del Nido P.J. Minimal access approach for the repair of atrial septal defect: the initial 135 patients. Ann. Thorac. Surg. 2000; 70(1). 115–118. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01251-0.
12. Shahrukh N. Bakar, Daniel J.P. Burns, Diamantouros P., Sridhar K., Kiai B., Michael W. A. Chu. Clinical outcomes of a combined transcatheter and minimally invasive atrial septal defect repair program using a 'Heart Team' approach. Journal of Cardiothoracic Surgery. 2018; 13(11): 1-7. doi:10.1186/s13019-018-0701-1
13. Нечкина И.В., Соколов А.А., Ковалев И.А., Варваренко В.И., Кривошеков Е.В. Ремоделирование сердца у детей после эндоваскулярной и хирургической коррекции дефекта межпредсердной перегородки. Сибирский медицинский журнал. 2012, 27(3). 77-81.
14. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И., Кривошеков Е.В., Варваренко В.И. Ремоделирование сердца при естественном лечении и при эндоваскулярной коррекции атриосептальных дефектов у детей. Российский педиатрический журнал. 2014; 4.
15. Шушпанников П.А., Тарасов Р.С., Сизова И.Н., Ганюков В.И. Возрастные аспекты ремоделирования сердца у детей после транскатетерной коррекции дефекта межпредсердной перегородки. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021; 14(1): 11-19. doi:10.17116/kardio2021140111
16. Kamphuis V.P., Nassif M., Man S.C., Swenne C.A., Kors J.A., Vink A.S., Ten Harkel A.D.J., Maan A.C., Mulder B.J.M., de Winter R.J., Blom N.A. Electrical remodeling after percutaneous atrial septal defect closure in pediatric and adult patients Int J Cardiol. 2019; 285: 32-39. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.020.
17. Knop M.T., Białkowski J., Szkutnik M., Fiszer R., Smerdziński S., Gałeczka M., Litwin L. Transcatheter closure of atrial septal defects type 2 in children under three years of age. Kardiologia Polska. 2018; 76(8): 1257–1262. doi: 10.5603/KP.a2018.0113.
18. Шушпанников П.А., Халивопуло И.К., Шабаев И.Ф., Сизова И.Н., Омельченко А.Ю., Тарасов Р.С. Результаты эндоваскулярной и миниинвазивной коррекции и ремоделирование сердца у детей с дефектом межпредсердной перегородки. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022; 11(2): 151-161. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-2-151-161

REFERENCES

1. Kuzmina O.K., Rutkovskaya N.V. Myocardial remodeling in patients with valvular heart disease. Siberian medical review. 2017; 2(104): 5-14. (in Russian) doi:10.20333/2500136-2017-2-5-14

2. Humeres C., Frangogiannis N.G. Fibroblasts in the infarcted, remodeling, and failing heart. *JACC Basic Transl Sci.* 2019; 4(3): 449–467. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.02.006
3. Smith B., Thomson J., Crossland D., Spence M.S., Morgan G.J. UK multicenter experience using the gore septal occluder (GSO (TM)) for atrial septal defect closure in children and adults. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2014; 83(4): 581–586. doi: 10.1002/ccd.25216.
4. Qing M., Schumacher K., Heise R., Wöltje M., Vazquez-Jimenez J.F., Richter T., Arranda-Carrero M., Hess J., Bernuth G., Seghaye M-C. Intramyocardial synthesis of pro- and anti-inflammatory cytokines in infants with congenital cardiac defects. *JACC.* 2003; 41(12): 2266–2274. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00477-7.
5. Fiszer R., Szkutnik M., Chodór B., Białkowski J. Spontaneous closure of a large atrial septal defect in an infant. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej.* 2014; 10(4): 264–266. doi: 10.5114/pwki.2014.46768
6. Galea N., Grech V. Spontaneous closure of a large secundum atrial septal defect. *Images Paediatr Cardiol.* 2002; 4(3): 21–29.
7. Kim N.K., Su-Jin, J.Yo. Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect: Does Age Matter? *Korean Circ J.* 2011; 41(11): 633–638. doi: 10.4070/kcj.2011.41.11.633
8. De Meester P., Van De Bruaene A., Herijgers P., Voigt J-U., Vanhees L., Budts W. Increased pulmonary artery pressures during exercise are related to persistent tricuspid regurgitation after septal defect closure. *Acta Cardiol.* 2013; 68(4): 365–372. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.017
9. Shushpannikov P.A., Tarasov R.S. Transcatheter correction of atrial septal defects in children: focus on remodeling the heart. Complex problems of cardiovascular diseases. 2020; 9 (1): 82-91. (in Russian) doi:10.17802/2306-1278-2020-9-1-82-91
10. Bockeria L.A. Clinical recommendations for management of children with congenital heart disease. *RACVS.* 2014. (In Russian) https://racvs.ru/custom/files/clinic/Nac_rec_VPS_deti.pdf
11. Bichell D.P., Geva T., Bacha E.A., Mayer J.E., Jonas R.A., del Nido P.J. Minimal access approach for the repair of atrial septal defect: the initial 135 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70(1). 115–118. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01251-0.
12. Shahrukh N. Bakar, Daniel J.P. Burns, Diamantouros P., Sridhar K., Kiai B., Michael W. A. Chu. Clinical outcomes of a combined transcatheter and minimally invasive atrial septal defect repair program using a 'Heart Team' approach. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2018; 13(11): 1-7. doi:10.1186/s13019-018-0701-1
13. Nechkina I.V., Sokolov A.A., Kovalev I.A., Varvarenko V.I., Krivoshechekov E.V. Remodeling of the heart in children after endovascular and surgical correction of atrial septal defect. *Siberian Medical Journal.* 2012, 27(3). 77-81. (In Russian)
14. Sokolov A.A., Martsinkevich G.I., Krivoshechekov E.V., Varvarenko V.I. Remodeling of the heart in natural treatment and endovascular correction of atrioseptal defects in children. *Russian Pediatric Journal.* 2014; 4. (In Russian)
15. Shushpannikov P.A., Tarasov R.S., Sizova I.N., Ganyukov V.I. Age-related aspects of heart remodeling in children after transcatheter correction of atrial septal defect. *Cardiology and cardiovascular surgery.* 2021; 14(1): 11-19. (In Russian) doi:10.17116/kardio20211401111
16. Kamphuis V.P., Nassif M., Man S.C., Swenne C.A., Kors J.A., Vink A.S., Ten Harkel A.D.J., Maan A.C., Mulder B.J.M., de Winter R.J., Blom N.A. Electrical remodeling after percutaneous atrial septal defect closure in pediatric and adult patients *Int J Cardiol.* 2019; 285: 32-39. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.020.
17. Knop M.T., Białkowski J., Szkutnik M., Fiszer R., Smerdziński S., Gałeczka M., Litwin L. Transcatheter closure of atrial septal defects type 2 in children under three years of age. *Kardiologia Polska.* 2018; 76(8): 1257–1262. doi: 10.5603/KP.a2018.0113.
18. Shushpannikov P.A., Halivopulo I.K., Shabaev I.F., Sizova I.N., Omelchenko A.Yu., Tarasov R.S. Cardiac remodeling and outcome after endovascular and minimally invasive closure of atrial septal defect in children. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(2):151-161. (In Russian) doi:10.17802/2306-1278-2022-11-2-151-161

Для цитирования: Шушпанников П.А., Халивопуло И.К., Шабает И.Ф., Сизова И.Н., Тарасов Р.С. Минималноинвазивная хирургическая и эндоваскулярная коррекция дефекта межпредсердной перегородки у детей различного возраста. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(3): 152-161. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-152-161

To cite: Shushpannikov P.A., Halivopulo I.K., Shabaev I.F., Sizova I.N., Tarasov R.S. Minimally invasive and endovascular closure of atrial septal defect in children of different ages. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3): 152-161. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-152-161

СОКРАТИТЕЛЬНЫЕ БЕЛКИ СОСУДИСТЫХ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК – УНИВЕРСАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА**Л.А. Богданов, Е.А. Великанова, А.Ю. Каноныкина, А.В. Фролов, Д.К. Шишкова, А.И. Лазебная, А.Г. Кутихин***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002***Основные положения**

- Показано, что использование маркеров сосудистых гладкомышечных клеток, к примеру тяжелых цепей миозина гладких мышц (SM-MHC) и альфа-актина гладких мышц (α -SMA), для иммунодетекции сосудов микроциркуляторного русла сосудистой стенки (vasa vasorum) предпочтительнее применения эндотелиальных маркеров (CD31 и VE-кадгерин), поскольку позволяет определять сосудистую геометрию вне зависимости от артефактов пробоподготовки и обеспечивает идеальное соотношение «сигнал – шум».
- За исключением эластических мембран, позволяющих дифференцировать артериолы от венул и капилляров, в тканях сосудов взрослого человека не выявлено специфичных маркеров артериальной, венозной и капиллярной дифференцировки, хотя в аортах крыс маркерами венозной дифференцировки служили транскрипционные факторы KLF2 и PROX1, а маркером капиллярной дифференцировки – транскрипционный фактор HEY1.

Цель

Разработать оптимальный способ детекции сосудов микроциркуляторного русла и оценить подходы к дифференциальному окрашиванию артериол, венул и капилляров на примере сети vasa vasorum большой подкожной вены (БПВ) человека и аорты крысы.

Материалы и методы

Для исследования использовали сегменты БПВ, извлеченные в процессе коронарного шунтирования, а также аорты нормолипидемических и нормотензивных крыс Wistar. Серийные криосрезы анализировали при помощи окрашивания гематоксилином и эозином, пентахромного окрашивания по Расселлу – Мовату, иммунофлюоресцентного окрашивания на маркеры эндотелиальных клеток (ЭК) (CD31 и VE-кадгерин), сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) (SM-MHC и α -SMA), механочувствительных транскрипционных факторов (KLF2 и KLF4), транскрипционные факторы артериальной дифференцировки (HES1, HEY1, ERG), транскрипционные факторы и маркеры венозной дифференцировки (NR2F2, NRP2), транскрипционные факторы и маркеры лимфатической дифференцировки (PROX1, LYVE1, VEGFR3), а также иммуногистохимического окрашивания на маркеры венозной дифференцировки NR2F2. Готовые микропрепараты анализировали посредством световой и конфокальной микроскопии.

Результаты

В сравнении с маркерами ЭК (CD31 и VE-кадгерин) маркеры СГМК (SM-MHC и α -SMA) позволяли осуществлять объективную визуализацию и оценку сосудистой геометрии и обеспечивали максимальное соотношение «сигнал – шум» независимо от вида маркера, типа сосуда или антитела. Аутофлюоресценция и специфичный гистологический паттерн эластических мембран в ходе окрашивания по Расселлу – Мовату позволяли дифференцировать артериолы от остальных сосудов микроциркуляторного русла. Несмотря на то что иммуноокрашивание аорт крыс показало специфичные маркеры венозного (KLF2 и PROX1) и капиллярного (HEY1) эндотелия, данные находки не нашли подтверждения при иммуноокрашивании БПВ человека. Таким образом, специфичных маркеров венул и капилляров в тканях взрослого человека не идентифицировано, несмотря на анализ широкой палитры классических маркеров различных эндотелиальных дифферонов.

Заключение

Для иммунодетекции сосудов микроциркуляторного русла целесообразно использовать маркеры СГМК (SM-МНС и α -SMA), а не маркеры ЭК (CD31 и VE-кадгерин). Отсутствие специфичных маркеров дифференцировки микрососудов (в частности vasa vasorum) позволяет предположить пентахромное окрашивание по Расселлу – Мовату в качестве оптимальной опции для машинного обучения нейронных сетей с целью анализа сосудов микроциркуляторного русла.

Ключевые слова

Vasa vasorum • Сосуды микроциркуляторного русла • CD31 • VE-кадгерин • SM-МНС • α -SMA

Поступила в редакцию: 30.06.2022; поступила после доработки: 15.08.2022; принята к печати: 06.09.2022

VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELL CONTRACTILE PROTEINS AS UNIVERSAL MARKERS OF VESSELS OF MICROCIRCULATORY BED

L.A. Bogdanov, E.A. Velikanova, A.Yu. Kanonykina, A.V. Frolov, D.K. Shishkova, A.I. Lazebnaya, A.G. Kutikhin

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The use of vascular smooth muscle cell markers, e.g. smooth muscle myosin heavy chain (SM-MHC) and alpha smooth muscle actin (α -SMA) for immunodetection of adventitial and perivascular microvessels (vasa vasorum) is preferable over endothelial markers (CD31 and VE-cadherin) as it allows to define vascular geometry regardless of sectioning artifacts and provides ideal signal-to-noise ratio.
- Aside from elastic laminae which discriminate arterioles from venules and capillaries, we were unable to confirm any specific markers of arterial, venous, and capillary differentiation, although KLF2 and PROX1 transcription factors indicated venous specification and HEY1 suggested capillary identity in rat aortas.

Aim

To develop an optimal approach to detection of microvessels and to evaluate the techniques for the differential immunostaining of arterioles, venules, and capillaries in human saphenous veins and rat aortas.

Methods

Saphenous veins excised during the coronary artery bypass graft surgery were used for the study. Serial cryosections were analyzed by means of haematoxylin and eosin and Russell-Movat's pentachrome stainings and by immunofluorescent staining for endothelial cell markers (CD31 and VE-cadherin), vascular smooth muscle cell markers (SM-MHC and α -SMA), mechanosensitive transcription factors (KLF2 and KLF4), transcription factors of arterial specification (HES1, HEY1, ERG), transcription factors and markers of venous identity (NR2F2, NRP2), and transcription factors and markers of lymphatic lineage (PROX1, LYVE1, VEGFR3). Samples were visualized by light and confocal microscopy.

Results

In comparison with endothelial cell markers (CD31 and VE-cadherin), vascular smooth muscle cell markers (SM-MHC and α -SMA) permitted objective evaluation of vascular geometry and maximized signal-to-noise ratio irrespective of specific marker, microvessel specification or antibody used. Autofluorescence and specific histological pattern of elastic membranes at Russell-Movat's pentachrome staining allowed to discriminate arterioles from venules and capillaries. Albeit immunostaining of rat aortas found specific markers of venous endothelial cells (KLF2 and PROX1) and capillary endothelial cells (HEY1), these findings have not been confirmed in saphenous veins. We were unable to find specific markers of human venules and capillaries among the saphenous vein vasa vasorum despite an extensive screening of multiple markers.

Conclusion

Immunodetection of microvessels (e.g., vasa vasorum) should be performed by using vascular smooth muscle cell markers (SM-MHC and α -SMA) rather than endothelial cell markers (CD31 and VE-cadherin). Lack of specific markers to discern microvessels of different lineages suggests Russell-Movat's pentachrome staining as an optimal option for the machine learning of neural networks to analyse the microvessels including vasa vasorum.

Keywords

Vasa vasorum • Microvessels • CD31 • VE-cadherin • SM-MHC • α -SMA

Received: 30.06.2022; received in revised form: 15.08.2022; accepted: 06.09.2022

Список сокращений

БПВ – большая подкожная вена

ЭК – эндотелиальные клетки

СГМК – сосудистые гладкомышечные клетки

Введение

Микроциркуляция сосудистой стенки представлена в виде vasa vasorum (VV) и может иметь как нормальную, так и патологическую природу [1]. В физиологических условиях сосуды микроциркуляторного русла встречаются в первую очередь в сосудах, диаметр которых превышает 0,5 мм [2], однако в результате гипоксии или воспаления их можно встретить даже в сосудах, толщина стенки которых меньше диффузионного предела [1]. У человека VV присутствуют в стенках крупных артериальных и венозных сосудов, включая коронарные артерии, аорту и ее ветви, в том числе межреберные артерии, отходящие от грудной аорты [2]. Различают артериальные, венозные и капиллярные VV, при этом артериальные подразделяются на vasa vasorum interna, которые берут свое начало из просвета сосуда, и vasa vasorum externa, расположенные в адвентиции и околососудистой жировой ткани. Также VV ветвятся на несколько порядков, где VV первого порядка располагаются вдоль сосуда, а второго – по его окружности [3]. Рост VV стимулируется ангиогенными факторами – например, индуцируемым гипоксией транскрипционным фактором HIF-1 α , а также основным фактором роста фибробластов (FGF2) и фактором роста сосудистого эндотелия (VEGF), экспрессируемыми сосудистыми гладкомышечными клетками (СГМК) медиа и фибробластами и макрофагами адвентиции. При ингибировании ангиогенеза в первую очередь подвергаются инволюции VV второго порядка [4].

При повреждении или дисфункции эндотелия патофизиологический ответ сосудистой стенки возникает прежде всего в адвентиции: в частности, увеличиваются количество и диаметр просвета VV, что приводит к миграции макрофагов в интиму, накоплению в сосуде воспалительных клеток, ацидификации (закислению) микроокружения и расширению сети VV по принципу положительной обратной связи [5]. Таким образом, VV являются ключевыми анатомическими путями формирова-

ния и гипертрофии неоинтимы при сосудистом воспалении, рестенозе и атеросклерозе [2–4]. Можно предположить, что разные типы VV, представленные артериолами, венулами и капиллярами, могут вносить различный вклад в патогенез заболеваний сосудистой стенки.

В патоморфологической диагностике с целью дифференцировки лимфатических и кровеносных сосудов используют различные сосудистые маркеры [6]. В качестве маркеров эндотелия лимфатических сосудов, как правило, рассматривают PROX1 (Prospero homeobox protein 1), LYVE1 (рецептор лимфатического эндотелия к гиалуриновой кислоте) [7], VEGFR3 (рецептор 3 к фактору роста сосудистого эндотелия) и подоплатин (один из гликозилированных мембранных гликопротеинов) [8]. Маркерами кровеносных сосудов являются панэндотелиальный рецептор CD31 (PECAM1, тромбоцитарно-эндотелиальная молекула клеточной адгезии), CD34 (трансмембранный фосфогликозилированный рецептор, обильно экспрессируемый в эндотелиальных клетках-предшественниках) и фактор фон Виллебранда (vWF), также экспрессируемый в эндотелиальных клетках (ЭК) и обеспечивающий агрегацию тромбоцитов и их адгезию к клеточной стенке поврежденных сосудов с целью формирования тромба [9].

Несмотря на теоретическую обоснованность и широкое распространение в патоморфологии, вышеуказанные подходы к определению кровеносных сосудов обладают рядом недостатков. Так, при микро- или криотомной резке гистологических препаратов (в особенности препаратов элементов системы кровообращения) просвет кровеносных сосудов часто спадается или вовсе исчезает, что не позволяет адекватно оценить их геометрию. Данная проблема имеет особую актуальность при подготовке серийных срезов, требующих максимально близкого совпадения гистологической картины для сравнительного анализа, в особенности иммуногистохимического или иммунофлюоресцентного.

Кроме того, размеры ЭК ограничивают работу с некоторыми антителами, не позволяя получать качественное соотношение «сигнал – шум» в случае недостаточной специфичности антител.

Отдельной проблемой патоморфологического анализа служит несоответствие описываемых в литературе маркеров сосудов артериального и венозного русла (зачастую идентифицированных на моделях для изучения биологии развития) реальным окрашивания клинических образцов. По этой причине не будет преувеличением говорить об отсутствии специфических маркеров, способных дифференцировать артериолы и венулы в элементах системы кровообращения человека (к примеру, с целью уточнения вклада различных типов сосудов внутри микрососудистой сети в развитие сосудистого воспаления).

Цель данной работы – разработка оптимальных способов детекции кровеносных сосудов и оценка подходов к дифференциальному окрашиванию артериальных, венозных и капиллярных сосудов микроциркуляторного русла (на примере сети VV большой подкожной вены (БПВ) человека и аорты крысы).

Материалы и методы

В работе использованы сегменты БПВ ($n = 13$), полученные в процессе коронарного шунтирования (кардиохирургическое отделение федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ)), а также сегменты брюшной аорты нормолипидемических и нормотензивных крыс Wistar (самцы, возраст 3–4 мес., масса тела 300–350 г). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 06217-АФ). До включения в исследование от всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Оптимальным подходом к приготовлению срезов для иммунофлюоресцентного окрашивания является моментальное замораживание биоптатов в криосреде с последующей криотомной резкой, поскольку фиксация в формалине неизбежно приводит к скрыванию части эпитопов в результате сшивания белков; кроме того, процедура демаскировки эпитопов требует длительной оптимизации для каждого вида ткани и неизбежно сопряжена с нарушением целостности срезов [26]. Помимо этого, именно криосрезы целесообразно использовать для последующего виртуального гистологического окрашивания в случае разработки соответствующей технологии [27]. Поэтому после извлечения биоптаты немедленно промывали в физрастворе при помощи шприца и замораживали в специальной металлической форме с криогелем Tissue-Tek (4583, Sakura, США) при температуре $-195\text{ }^{\circ}\text{C}$ пу-

тем погружения в сосуд Дьюара с жидким азотом. Полученные замороженные блоки хранили в низкотемпературной морозильной камере при температуре $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ до момента подготовки серийных гистологических срезов. Серийные срезы (по 20 стекол в серии) толщиной 7 мкм готовили при помощи криотома (CryoStar NX50, Thermo Scientific, США). До момента окрашивания стекла хранили в пластиковых контейнерах при температуре $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Для оценки общего состояния тканей гематоксилином и эозином срезы фиксировали в 4% параформальдегиде, отмывали в бидистиллированной воде в течение 15 мин и далее проводили окрашивание по модифицированному протоколу производителя: ядра контрастировали гематоксилином Майера (DiaPath, Италия) на протяжении 10 мин, затем производили подсинение в проточной воде 5 мин, инкубировали в водно-спиртовом растворе эозина в течение минуты, обезвоживали в трех сменах 95% этанола по 15 с в каждой, просветляли в ксилоле в течение 3 мин и заключали под покровное стекло при помощи монтирующей среды Diamount на основе лимонена (DiaPath, Италия). Кроме того, фиксированные 4% параформальдегидом и отмытые срезы также окрашивали по Расселлу – Мовату посредством соответствующего набора (ab245884, Abcam, Великобритания) согласно протоколу производителя. Готовые микропрепараты анализировали при помощи светового микроскопа (AxioImager.A1, Carl Zeiss, Германия) на увеличениях $\times 200$ и $\times 400$.

Перед иммунофлюоресцентным окрашиванием стекла подогревали до комнатной температуры в течение 10 мин для предотвращения открепления срезов и далее фиксировали в ледяном ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) ацетоне в течение еще 10 мин, что обеспечивало фиксацию и пермеабиллизацию клеток. После этого стекла отмывали в трех сменах фосфатно-солевого буфера с pH 7,4, затем проводили блокировку неспецифического связывания антител путем инкубации с 1% соевым раствором бычьего сывороточного альбумина. В качестве первичных антител использовали моноклональные кроличьи и мышьиные антитела компаний Abcam и Novus Biologicals, разведенные в 1% соевом растворе бычьего сывороточного альбумина и таргетирующие следующие антигены:

Аорта крысы:

1) KLF2 (NBP2-61812, 1:200) в моноокрашивании и в сочетании с PROX1 (ab199359, 1:50), HEY1 (ab154077, 1:50), ERG (ab92513, 1:50) и KLF4 (ab215036, 1:50);

2) HES1 (ab108937, 1:50) в моноокрашивании.

БПВ человека:

1) CD31 (ab28364, 1:100 или ab9498, 1:500) в сочетании с SM-MHC (ab683, 1:250 или ab224804, 1:250);

2) VE-кадгерин (2500S, 1:250 или ab33168, 1:750) в сочетании с α -SMA (ab7817, 1:250);

3) KLF2 (NBP2-61812, 1:200) в моноокрашивании и в сочетании с HEY1 (ab154077, 1:100);

4) PROX1 (ab199359, 1:100) в моноокрашивании;

5) CD31 (ab9498, 1:500) в сочетании с LYVE1 (ab14917, 1:100), VEGFR3 (ab27278, 1:100) и NRP2 (ab185710, 1:100);

6) KLF4 (ab215036, 1:100) в моноокрашивании;

7) NR2F2 (ab41859, 1:50) в сочетании с HES1 (ab108937, 1:50) и ERG (ab92513, 1:50).

Антитела инкубировали во влажном закрытом коробе в течение 16 ч при температуре +4 °С. После трехкратной отмывки в фосфатно-солевом буфере с pH 7,4 стекла инкубировали со вторичными преадсорбированными антителами, конъюгированными с флюорофорами Alexa Fluor 488 (ab150061 и ab150109) и Alexa Fluor 555 (ab150062 и ab150110), в разведении 1:500 (1 час во влажном закрытом коробе при комнатной температуре). Далее стекла трехкратно отмывали в фосфатно-солевом буфере и производили контрастирование ядер путем инкубации в солевом растворе 0,01% DAPI (Sigma-Aldrich, D9542) в течение 30 мин. После отмывки в трех сменах фосфатно-солевого буфера с pH 7,4 стекла заключали в монтирующую среду ProLong Gold Antifade (Invitrogen, США). Готовые микропрепараты визуализировали при помощи конфокального микроскопа (LSM 700, Carl Zeiss) на увеличении $\times 400$.

После фиксации в ледяном ацетоне срезы также подвергали иммуногистохимическому окрашиванию с использованием набора Novolink Polymer Detection Systems Novocastra (RE7150-CE, Leica Biosystems, Германия) согласно модифицированному протоколу производителя. После блокировки эндогенной пероксидазы 4% раствором пероксида водорода в течение 5 мин (Peroxidase Block) срезы дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере, производили блокировку неспецифического связывания антител 0,4% солевым раствором казеина со вспомогательными реагентами (Protein Block) в течение часа и инкубировали с первичным антителом мыши к транскрипционному фактору венозной дифференцировки NR2F2 (ab41859, 1:500) в течение ночи в накрытом влажном коробе при температуре +4 °С. На следующий день срезы трижды отмывали в фосфатно-солевом буфере и инкубировали со вторичными антителами против мыши (Post Primary) в течение 30 мин. После трехкратной отмывки в фосфатно-солевом буфере инкубировали с третичным антителом кролика против мыши (Novolink Polymer) в течение 30 мин с последующей трехкратной отмывкой.

Далее срезы обрабатывали 0,087% раствором диаминобензидина (после разведения 1,74% диаминобензидина в его растворителе из набора) в течение 2 мин. Затем срезы отмывали бидистиллированной водой и помещали в гематоксилин Майера (DiaPath, Италия) на 10 мин. После подсинения в проточной

воде срезы обезвоживали в трех сменах 95% этанола (5 мин каждая), просветляли в трех сменах ксилола (5 мин каждая) и заключали под покровное стекло в монтирующую жидкость на основе заменителя ксилола (DiaPath). Готовые микропрепараты анализировали при помощи светового микроскопа (Axio Imager.A1, Carl Zeiss) и объектива EC Plan-Neofluar 20x/0.50 M27 (Carl Zeiss) на увеличении $\times 200$.

Результаты

Окрашивание гематоксилином и эозином позволило выявить развитую микрососудистую сеть в адвентиции венозной стенки, включающую в себя разные типы VV: артериолы (рис. 1, A), венулы (рис. 1, B) и капилляры (рис. 1, C). В отличие от окрашивания гематоксилином и эозином пентахромное окрашивание по Расселлу – Мовату позволило отчетливо визуализировать внутреннюю эластическую мембрану, являющуюся характерным признаком артериол (рис. 1, D–F).

Отличительной чертой внутренней эластической мембраны также была ее выраженная аутофлюоресценция в зеленом или синем каналах, позволяющая дифференцировать артериолы от других сосудов даже без специфического окрашивания флюоресцентно меченным антителом к эластину (рис. 2, A–D).

Окрашивание эндотелиальными и гладкомышечными маркерами показало непрерывный монослой ЭК, окруженных несколькими концентрически ориентированными слоями СГМК, при этом окрашивание на CD31/PECAM1 (тромбоцитарно-эндотелиальную молекулу клеточной адгезии) позволяло идентифицировать значительно более выраженный, но менее детализированный сигнал,

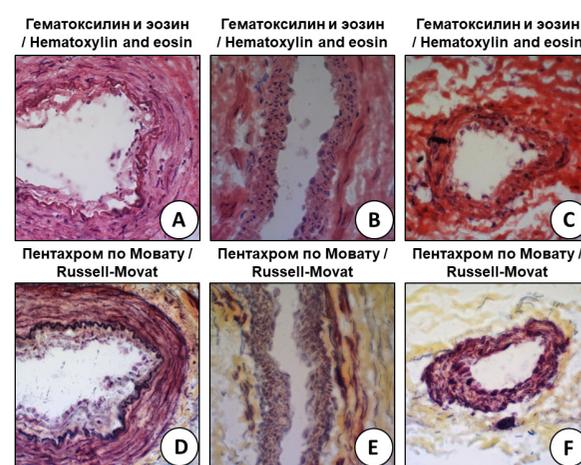


Рисунок 1. Адвентиция большой подкожной вены человека, сосуды микроциркуляторного русла: A, D – артериола; B, E – венула; C, F – капилляр. A–C: окрашивание гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$; D–F: пентахромное окрашивание по Расселлу – Мовату, ув. $\times 400$

Figure 1. Vasa vasorum within the adventitia of the human saphenous vein: A, D – arteriole; B, E – venule; C, F – capillary. A–C: staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$; D–F: Russell-Movat pentachrome staining, magnification $\times 400$

чем окрашивание на белок межэндотелиальных контактов VE-кадгерин, независимо от видового происхождения первичного антитела (кролик или мышь) или флюоресцентной метки (Alexa Fluor 555 или Alexa Fluor 488) (рис. 2, A–L). Иными словами, флюоресцентно меченные антитела к CD31 позволяют более ярко окрасить эндотелий, а аналогичные антитела к VE-кадгерину – более тонко детализировать межклеточные контакты (рис. 2, A–L). Следует отметить, что антитела к CD31, как правило, окрашивают как латеральные поверхности, так и базальную поверхность ЭК, в то время как антитела к VE-кадгерину – исключительно латеральные поверхности (рис. 2, A–L). Окрашивание СГМК флюоресцентно мечеными антителами к тяжелым цепям миозина гладких мышц (SM-МНС) и альфа-актину гладких мышц (α -SMA) характеризовалось высокой интенсивностью вне зависимости от выбранного маркера, видового происхождения первичного антитела (кролик или мышь) или флюоресцентной метки (Alexa Fluor 555 или Alexa Fluor 488) (рис. 2, A–L). Несмотря на активные дискуссии в профильном научном сообществе сосудистых биологов (личное общение), полученные в данном исследовании результаты показывают, что любой из этих двух классических маркеров окрашивает как непосредственно СГМК, так и внеклеточный матрикс мышечной оболочки сосудов (медии) (рис. 2, A–L).

Следует отметить, что антителами к ЭК и СГМК окрашивались как артериолы (рис. 2, A–D) и венулы (рис. 2, E–H), так и капилляры (рис. 2, I–L), однако при этом окрашивание на маркеры СГМК независимо от выбранного маркера (SM-МНС или α -SMA), видового происхождения первичного антитела (кролик или мышь) или флюоресцентной метки (Alexa Fluor 555 или Alexa Fluor 488) в силу больших размеров СГМК и многослойности их расположения позволяло получить кратно более высокое соотношение «сигнал – шум» в сравнении с окрашиванием антителами к ЭК, что ясно сигнализировало о наличии кровеносного сосуда внутри определенной области (рис. 2, A–L).

Кроме того, окрашивание антителами к СГМК позволяло значительно более отчетливо визуализировать геометрию капилляров в сравнении с классическим окрашиванием антителами к ЭК, поскольку именно капиллярный эндотелий наиболее часто спадается при подготовке гистологических срезов, закрывая просвет сосуда и не позволяя провести полуколичественный анализ его площади, а также толщины сосудистой стенки (рис. 3, A–H). Таким образом, окрашивание антителами к СГМК может быть предложено в качестве альтернативного и более эффективного способа детекции сосудов микроциркуляторного русла в сравнении с окрашиванием антителами к ЭК независимо от экспериментальных условий. Наиболее правильным с позиции теоре-

тического обоснования маркером при этом является SM-МНС, поскольку отражает исключительно функциональную специализацию клеток, не являясь при этом белком внеклеточного матрикса (в отличие от α -SMA). Тем не менее, как показало в том числе и описываемое исследование, на практике паттерн окрашивания СГМК не зависит от выбранного маркера. Поэтому, с позиции авторов, при окрашивании кровеносных сосудов допустимо использование в качестве их маркера как SM-МНС, так и α -SMA и, вероятно, также и других маркеров СГМК.

Следующим этапом исследования стала попытка идентификации специфичных маркеров венозного и капиллярного эндотелия (дифференцировку

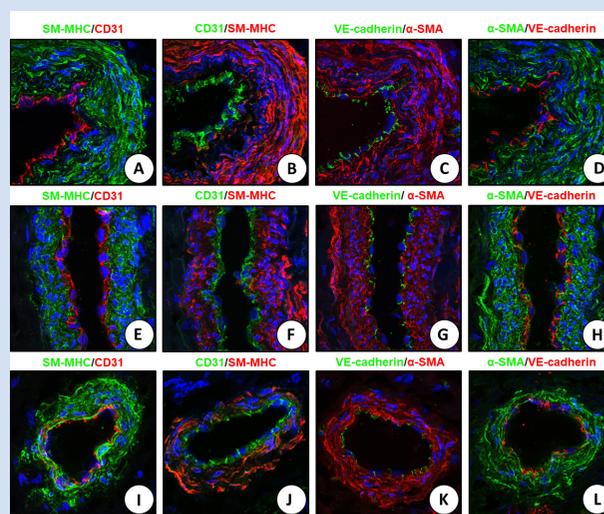


Рисунок 2. Сравнение эндотелиальных и гладкомышечных маркеров при окрашивании различных видов сосудов микроциркуляторного русла (vasa vasorum) большой подкожной вены человека: A – артериола, окрашивание антителами к CD31 и SM-МНС; B – артериола, окрашивание антителами к SM-МНС и CD31; C – артериола, окрашивание антителами к VE-кадгерину и α -SMA; D – артериола, окрашивание антителами к α -SMA и VE-кадгерину; E – венула, окрашивание антителами к CD31 и SM-МНС; F – венула, окрашивание антителами к SM-МНС и CD31; G – венула, окрашивание антителами к VE-кадгерину и α -SMA; H – венула, окрашивание антителами к α -SMA и VE-кадгерину; I – капилляр, окрашивание антителами к CD31 и SM-МНС; J – капилляр, окрашивание антителами к SM-МНС и CD31; K – капилляр, окрашивание антителами к VE-кадгерину и α -SMA; L – капилляр, окрашивание антителами к α -SMA и VE-кадгерину. Иммунофлюоресцентное окрашивание, конфокальная микроскопия, ув. $\times 400$

Figure 2. Comparison of endothelial and vascular smooth muscle cell markers when staining vasa vasorum of the human saphenous vein: A – arteriole, staining with antibodies to CD31 and SM-MHC; B – arteriole, staining with antibodies to SM-MHC and CD31; C – arteriole, staining with antibodies to VE-cadherin and α -SMA; D – arteriole, staining with antibodies to α -SMA and VE-cadherin; E – venule, stained with antibodies to CD31 and SM-MHC; F – venule, staining with antibodies to SM-MHC and CD31; G – venule, staining with antibodies to VE-cadherin and α -SMA; H – venule, stained with antibodies to α -SMA and VE-cadherin; I – capillary stained with antibodies to CD31 and SM-MHC; J – capillary, stained with antibodies to SM-MHC and CD31; K – capillary, stained with antibodies to VE-cadherin and α -SMA; L – capillary, stained with antibodies to α -SMA and VE-cadherin. Immunofluorescent staining, confocal microscopy, magnification $\times 400$

данных сосудов от артериол целесообразно осуществлять по характерной исключительно для сосудов артериального русла эластической мембране). Предварительный анализ адвентиции и околососудистой жировой ткани аорт крыс Wistar продемонстрировал высокую специфичность механочув-

ствительного транскрипционного фактора KLF2 и транскрипционного фактора венозно-лимфатической дифференцировки PROX1 как маркеров венозного эндотелия (рис. 4, A–F) и транскрипционного

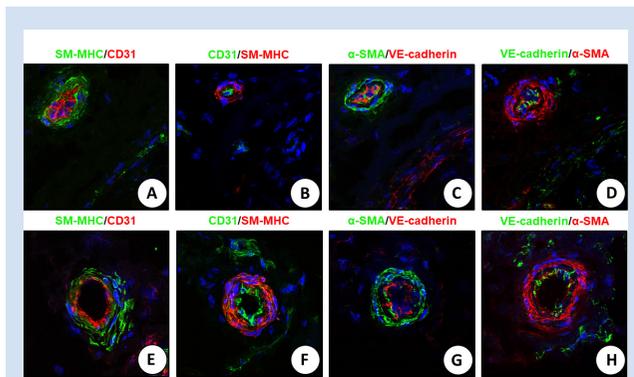


Рисунок 3. Эффективность окрашивания спавшихся (без сосудистого просвета) и неспавшихся капилляров (с сохранным сосудистым просветом): *A* – спавшийся капилляр без сосудистого просвета, окрашивание антителами к CD31 и SM-MHC; *B* – спавшийся капилляр без сосудистого просвета, окрашивание антителами к SM-MHC и CD31; *C* – спавшийся капилляр без сосудистого просвета, окрашивание антителами к VE-кадгерину и α -SMA; *D* – спавшийся капилляр без сосудистого просвета, окрашивание антителами к α -SMA и VE-кадгерину; *E* – неспавшийся капилляр с сосудистым просветом, окрашивание антителами к CD31 и SM-MHC; *F* – неспавшийся капилляр с сосудистым просветом, окрашивание антителами к SM-MHC и CD31; *G* – неспавшийся капилляр с сосудистым просветом, окрашивание антителами к VE-кадгерину и α -SMA; *H* – неспавшийся капилляр с сосудистым просветом, окрашивание антителами к α -SMA и VE-кадгерину. Иммунофлюоресцентное окрашивание, конфокальная микроскопия, ув. $\times 400$

Figure 3. Efficiency of staining collapsed and uncollapsed capillaries: *A* – collapsed capillary, staining with antibodies to CD31 and SM-MHC; *B* – collapsed capillary, staining with antibodies to SM-MHC and CD31; *C* – collapsed capillary, staining with antibodies to VE-cadherin and α -SMA; *D* – collapsed capillary, staining with antibodies to α -SMA and VE-cadherin; *E* – uncollapsed capillary, staining with antibodies to CD31 and SM-MHC; *F* – uncollapsed capillary, staining with antibodies to SM-MHC and CD31; *G* – uncollapsed capillary, staining with antibodies to VE-cadherin and α -SMA; *H* – uncollapsed capillary, staining with antibodies to α -SMA and VE-cadherin. Immunofluorescent staining, confocal microscopy, magnification $\times 400$

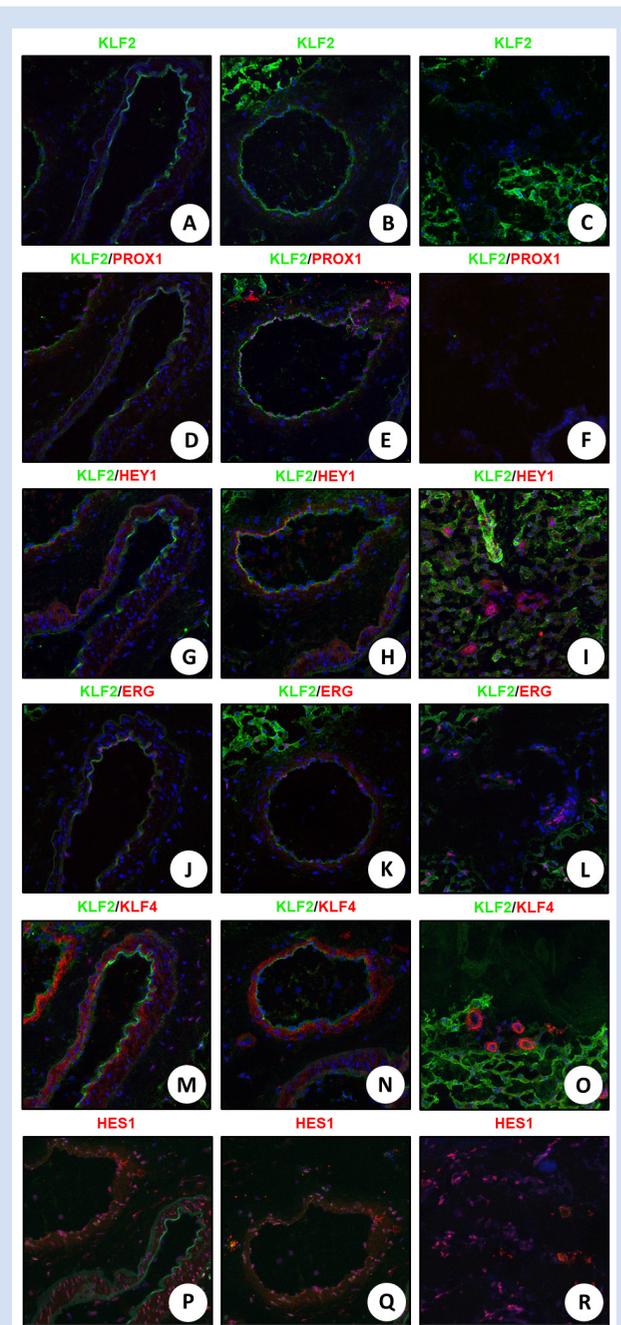


Рисунок 4. Аорта крысы, сосуды микроциркуляторного русла: *A* – артериола, окрашивание антителами к KLF2; *B* – венула, окрашивание антителами к KLF2; *C* – капилляр, окрашивание антителами к KLF2; *D* – артериола, окрашивание антителами к KLF2 и PROX1; *E* – венула, окрашивание антителами к KLF2 и PROX1; *F* – капилляр, окрашивание антителами к KLF2 и PROX1; *G* – артериола, окрашивание антителами к KLF2 и HEY1; *H* – венула, окрашивание антителами к KLF2 и HEY1; *I* – капилляр, окрашивание антителами к KLF2 и HEY1; *J* – артериола, окрашивание антителами к KLF2 и ERG; *K* – венула, окрашивание антителами к KLF2 и ERG; *L* – капилляр, окрашивание антителами к KLF2 и ERG; *M* – артериола, окрашивание антителами к KLF2 и KLF4; *N* – венула, окрашивание антителами к KLF2 и KLF4; *O* – капилляр, окрашивание антителами к KLF2 и KLF4; *P* – артериола, окрашивание антителами к HES1; *Q* – венула, окрашивание антителами к HES1; *R* – капилляр, окрашивание антителами к HES1. Иммунофлюоресцентное окрашивание, конфокальная микроскопия, ув. $\times 400$

Figure 4. Vasa vasorum within the rat aorta: *A* – arteriole, staining with antibodies to KLF2; *B* – venule, stained with antibodies to KLF2; *C* – capillary, stained with antibodies to KLF2; *D* – arteriole, staining with antibodies to KLF2 and PROX1; *E* – venule, stained with antibodies to KLF2 and PROX1; *F* – capillary, stained with antibodies to KLF2 and PROX1; *G* – arteriole, staining with antibodies to KLF2 and HEY1; *H* – venule, stained with antibodies to KLF2 and HEY1; *I* – capillary, stained with antibodies to KLF2 and HEY1; *J* – arteriole, staining with antibodies to KLF2 and ERG; *K* – venule, staining with antibodies to KLF2 and ERG; *L* – capillary, staining with antibodies to KLF2 and ERG; *M* – arteriole, staining with antibodies to KLF2 and KLF4; *N* – venule, stained with antibodies to KLF2 and KLF4; *O* – capillary, stained with antibodies to KLF2 and KLF4; *P* – arteriole, stained with antibodies to HES1; *Q* – venule, stained with antibodies to HES1; *R* – capillary, staining with antibodies to HES1. Immunofluorescent staining, confocal microscopy, magnification $\times 400$

фактора артериальной дифференцировки HEY1 как маркера клеток стенки капилляров (рис. 4, G–I), в то время как транскрипционный фактор артериальной дифференцировки ERG детектировался во всех видах ЭК (рис. 4, J–L), механочувствительный

транскрипционный фактор KLF4 – во всех видах СГМК и перицитах (рис. 4, M–O), а транскрипционный фактор артериальной дифференцировки HES1 – во всех видах сосудистых клеток (рис. 4, P–R).

Тем не менее при окрашивании тканей БПВ человека механочувствительный транскрипционный фактор KLF2 идентифицирован в сосудистой стенке артериол и капилляров и не был специфичен для эндотелия (рис. 5, A–C), экспрессия транскрипционного фактора HEY1 в стенке капилляров была в лучшем случае умеренной (рис. 5, B), а транскрипционный фактор венозно-лимфатической дифференцировки PROX1 не детектирован ни в одном из видов кровеносных сосудов (рис. 5, D–F). Другие маркеры венозно-лимфатической дифференцировки LYVE1 (рис. 5, G–I), VEGFR3 (рис. 5, J–L) и NRP2 (рис. 5, M–O) не были специфичны для эндотелия и с разной степенью выраженности детектировались во всех видах кровеносных сосудов, при этом экспрессия

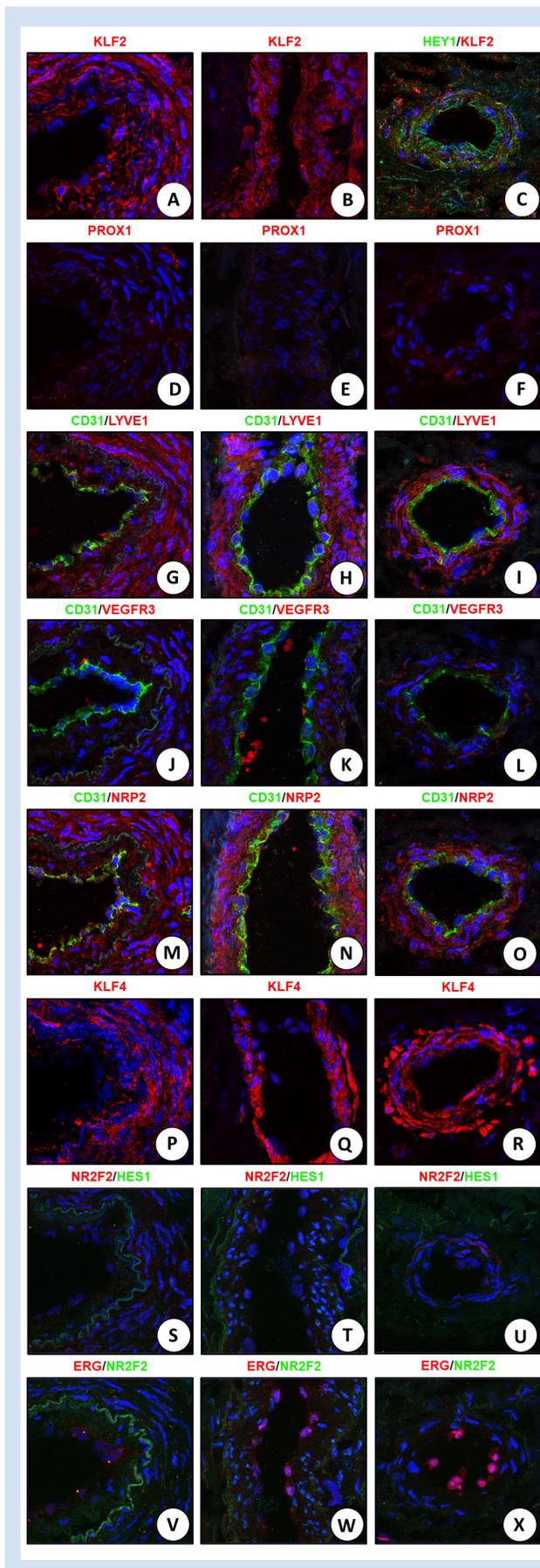


Рисунок 5. Большая подкожная вена человека, сосуды микроциркуляторного русла: A – артериола, окрашивание антителами к KLF2; B – венула, окрашивание антителами к KLF2; C – капилляр, окрашивание антителами к KLF2 и HEY1; D – артериола, окрашивание антителами к PROX1; E – венула, окрашивание антителами к PROX1; F – капилляр, окрашивание антителами к PROX1; G – артериола, окрашивание антителами к CD31 и LYVE1; H – венула, окрашивание антителами к CD31 и LYVE1; I – капилляр, окрашивание антителами к CD31 и LYVE1; J – артериола, окрашивание антителами к CD31 и VEGFR3; K – венула, окрашивание антителами к CD31 и VEGFR3; L – капилляр, окрашивание антителами к CD31 и VEGFR3; M – артериола, окрашивание антителами к CD31 и NRP2; N – венула, окрашивание антителами к CD31 и NRP2; O – капилляр, окрашивание антителами к CD31 и NRP2; P – артериола, окрашивание антителами к KLF4; Q – венула, окрашивание антителами к KLF4; R – капилляр, окрашивание антителами к KLF4; S – артериола, окрашивание антителами к NR2F2 и HES1; T – венула, окрашивание антителами к NR2F2 и HES1; U – капилляр, окрашивание антителами к NR2F2 и HES1; V – артериола, окрашивание антителами к NR2F2 и ERG; W – венула, окрашивание антителами к NR2F2 и ERG; X – капилляр, окрашивание антителами к NR2F2 и ERG. Иммунофлюоресцентное окрашивание, конфокальная микроскопия, ув. $\times 400$

Figure 5. Vasa vasorum within the human saphenous vein: A – arteriole, staining with antibodies to KLF2; B – venule, stained with antibodies to KLF2; C – capillary, stained with antibodies to KLF2 and HEY1; D – arteriole, staining with antibodies to PROX1; E – venule, stained with antibodies to PROX1; F – capillary, staining with antibodies to PROX1; G – arteriole, staining with antibodies to CD31 and LYVE1; H – venule, stained with antibodies to CD31 and LYVE1; I – capillary stained with antibodies to CD31 and LYVE1; J – arteriole, staining with antibodies to CD31 and VEGFR3; K – venule, staining with antibodies to CD31 and VEGFR3; L – capillary, staining with antibodies to CD31 and VEGFR3; M – arteriole, staining with antibodies to CD31 and NRP2; N – venule, staining with antibodies to CD31 and NRP2; O – capillary, staining with antibodies to CD31 and NRP2; P – arteriole, staining with antibodies to KLF4; Q – venule, stained with antibodies to KLF4; R – capillary, staining with antibodies to KLF4; S – arteriole, staining with antibodies to NR2F2 and HES1; T – venule, stained with antibodies to NR2F2 and HES1; U – capillary, stained with antibodies to NR2F2 and HES1; V – arteriole, staining with antibodies to NR2F2 and ERG; W – venule, stained with antibodies to NR2F2 and ERG; X – capillary, staining with antibodies to NR2F2 and ERG. Immunofluorescent staining, confocal microscopy, magnification $\times 400$

LYVE1 была значительно выше (рис. 5, *G–L*). Аналогичное утверждение было справедливо и для механочувствительного транскрипционного фактора KLF4 (рис. 5, *P–R*), в то время как транскрипционный фактор артериальной дифференцировки HES1 практически не экспрессировался в сосудистой стенке VV БПВ (рис. 5, *S–U*). Как и в аортах крыс, транскрипционный фактор артериальной дифференцировки ERG был специфичен для ЭК и выражено экспрессировался в них независимо от их дифферона (рис. 5, *W–X*), что позволяет рассматривать его как возможный панэндотелиальный маркер в дополнение к CD31 и VE-кадгерину. Единственным специфичным маркером, позволявшим при иммунофлюоресцентном окрашивании более или менее дифференцировать венулы от артериол и капилляров, был транскрипционный фактор венозной дифференцировки NR2F2, который детектирован внутри стенки некоторых венул (однако не экспрессируясь в венозных ЭК) и не был экспрессирован в какой-либо из клеточных популяций стенки артериол или капилляров, однако его экспрессия в венозной стенке также существенно различалась между венулами (рис. 5, *S–X*).

Иммуногистохимическое окрашивание стенки БПВ, однако, не выявило специфичности NR2F2 для венул, поскольку данный транскрипционный фактор также экспрессировался во всей венозной стенке при малом разведении соответствующего антитела (1:100, рис. 6, *A*), хотя при больших разведениях – 1:200 (рис. 6, *B*) и особенно 1:500 (рис. 6, *C*) – процент положительно окрашенных венозных клеток снижался. Тем не менее даже при окрашивании 1:500 наблюдалось положительное окрашивание на NR2F2 клеток всех сосудов микроциркуляторного русла (рис. 6, *D*).

Таким образом, справедливо говорить о неспецифичности описанных в литературе маркеров артериальной, венозной, капиллярной и лимфатической дифференцировки. Часть из них (KLF2, KLF4, LYVE1, VEGFR3, NRP2, NR2F2 и ERG) детектировалась во всех сосудах микроциркуляторного русла (VV) БПВ (KLF2 и NR2F2 – во всей сосудистой стенке, ERG – в ЭК, KLF4, LYVE1, VEGFR3 и NRP2 – в СГМК), еще часть (PROX1, HEY1, HES1) не детектировались вообще либо были экспрессированы чрезвычайно слабо (при этом антитела к данным транскрипционным факторам позволяли детектировать соответствующий и специфичный сигнал в тканях крыс, что свидетельствует о технической валидности эксперимента. Кроме того, транскрипционные факторы артериальной дифференцировки HES1 и ERG также не продемонстрировали приверженности какому-либо эндотелиальному дифферону даже в тканях аорт крыс: первый из них экспрессирован во всех сосудистых клеточных популяциях, второй – во всех видах ЭК.

Обсуждение

В научно-исследовательской практике детекция кровеносных сосудов, в том числе сосудов микроциркуляторного русла и конкретно VV, осуществляется при помощи иммуногистохимического или иммунофлюоресцентного окрашивания на ряд специфичных маркеров, к которым относят CD31, VE-кадгерин, VEGFR2, фактор фон Виллебранда (vWF), CD34 и ряд других. Дискуссии в отношении оптимального маркера ЭК не утихают и по сей день, однако, как правило, остаются на стадии неформальных обсуждений в рамках научных мероприятий или переписки с рецензентами в процессе подготовки к принятию статьи в печать. С теоретической стороны критике можно подвергнуть любой из этих маркеров. К примеру, CD34 является маркером эндотелиальных прогениторных клеток [10], причем данный рецептор также экспрессируется и на других клетках-предшественниках [11]. Фактор фон Виллебранда действительно обильно детектируется в цитозоле ЭК в виде телец Вайбеля – Паладе, однако также служит белком субэндотелиального внеклеточного матрикса, что особенно заметно при окрашивании тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра [10]; кроме того, вследствие его роли в обеспечении гемостаза он также

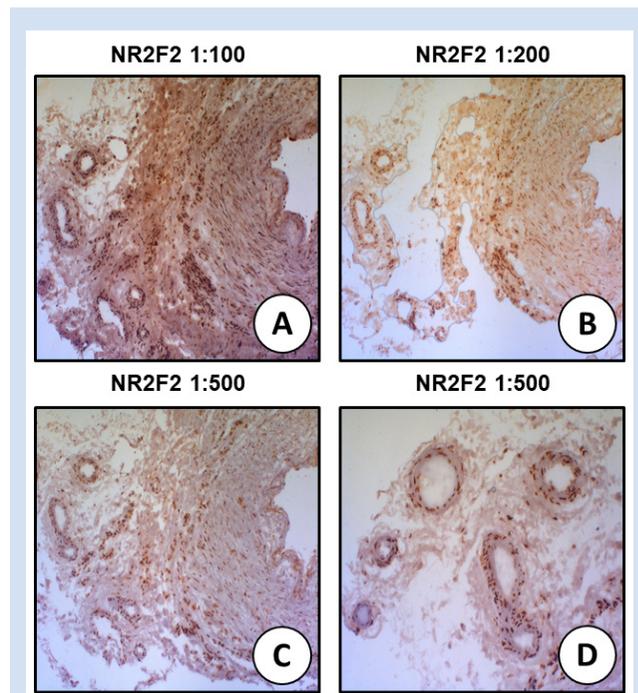


Рисунок 6. Иммуногистохимическое окрашивание большой подкожной вены человека на транскрипционный фактор NR2F2: *A* – стенка большой подкожной вены, разведение 1:100, ув. $\times 200$; *B* – стенка большой подкожной вены, разведение 1:200, ув. $\times 200$; *C* – стенка большой подкожной вены, разведение 1:500, ув. $\times 200$; *D* – vasa vasorum в адвентиции большой подкожной вены, разведение 1:500, ув. $\times 400$

Figure 6. Immunohistochemical staining of the human saphenous vein for the NR2F2 transcription factor. *A* – venous wall, dilution 1:100, magnification $\times 200$; *B* – venous wall, dilution 1:200; *C* – venous wall, dilution 1:500; *D* – vasa vasorum in the saphenous vein adventitia, dilution 1:500, magnification $\times 400$

может детектироваться в тромбах различной величины безотносительно ЭК [12]. VE-кадгерин по своей сути является маркером межклеточных контактов и, хотя специфичен для ЭК, может не окрашивать отдельные ЭК, потерявшие контакты с соседними ЭК в случае прерывистости эндотелиального монослоя; кроме того, данный маркер зачастую не окрашивает апикальную и базальные поверхности ЭК. CD31 (PECAM1) по своей природе экспрессируется не только в ЭК, но и в тромбоцитах (что ясно из названия данной молекулы – platelet endothelial cell adhesion molecule) и поэтому может также быть высокоэкспрессированным в тромбах. В этом отношении привлекательна высокая специфичность VEGFR2, однако степень экспрессии данного маркера на порядок ниже, чем CD31 или VE-кадгерина, что зачастую делает затруднительным высококачественное окрашивание ЭК с его помощью. Данная проблема особенно актуальна при окрашивании биоискусственных тканей (к примеру, вышеуказанных тканеинженерных сосудистых протезов) и ксеногенных (гетерологических) имплантатов (к примеру, биопротезов клапанов сердца или сосудистых заплат для каротидной эндартерэктомии). На практике, с позиции авторов статьи, высокая специфичность VEGFR2 не перекрывает его относительно низкой чувствительности в сравнении с CD31 и VE-кадгерином, окрашивание на которые даже на больших разведениях гарантирует высококачественную иммунодетекцию, несмотря на их указанные в данном абзаце недостатки. По этой причине в данной работе в качестве маркеров ЭК использованы именно CD31 и VE-кадгерин, позволяющие получить наиболее представительную иммунофлюоресцентную картину в нативных тканях (к которым относятся и аорта крысы, и БПВ человека).

Проблемой применения антител к специфичным белкам ЭК (в том числе CD31 и VE-кадгерина) в качестве маркеров сосудов микроциркуляторного русла является то, что их относительно тонкая стенка часто не обеспечивает достаточного запаса упругости для сохранения сосудистой геометрии при подготовке гистологических срезов, что приводит к их спадаемости и даже закрытию просвета сосуда. В этой ситуации (как показано на одном из рисунков в данной работе) сосуд при окрашивании на маркеры ЭК детектируется как скопление клеток, которое не дает объективной информации об изначальной геометрии сосуда и, строго говоря, даже не может быть использовано как доказательство присутствия сосуда в ткани, что имеет особую значимость для безошибочного машинного обучения и последующей автоматизированной детекции.

В соответствии с этим одной из двух основных целей данной работы стала оценка антител к специфичным белкам СГМК как маркеров сосудистой

стенки. В сравнении с монослоем ЭК слои СГМК занимают кратно (в ряде случаев – на порядки) большую площадь сосуда, что позволяет обеспечить значительно более сильный иммуногистохимический или иммунофлюоресцентный сигнал. Кроме того, поскольку именно СГМК составляют $\geq 80\%$ площади сосудов микроциркуляторного русла [13], иммуноокрашивание на их специфичные белки позволяет осуществить достаточно адекватную оценку сосудистой геометрии даже при спадании просвета сосуда, а также обеспечить надежность машинного обучения и дальнейшей детекцией VV при помощи искусственного интеллекта. К маркерам СГМК относятся тяжелые цепи миозина гладких мышц (SM-МНС), альфа-актин гладких мышц (α -SMA), кальпонин, SM22 α и смузелин, из которых наиболее часто выделяют использованные в данном исследовании SM-МНС и α -SMA. По аналогии с маркерами ЭК дискуссии в отношении оптимального маркера СГМК ведутся в основном в кулуарах специализированных научных форумов и переписке с рецензентами, при этом наиболее горячей темой для обсуждения становится правомерность использования α -SMA, который также является белком внеклеточного матрикса.

Проведенное исследование показало, что оба выбранных маркера (SM-МНС и α -SMA) характеризуются близким паттерном окрашивания и являются высокоспецифичными для СГМК. Сравнительное иммуноокрашивание на маркеры ЭК и СГМК в контексте детекции сосудов микроциркуляторного русла в соответствии с выдвинутой гипотезой действительно продемонстрировало возможность объективной оценки сосудистой геометрии при окрашивании на SM-МНС или α -SMA вне зависимости от среза, выбранного антитела или типа сосуда (артериола, венола или капилляр), что в сочетании с высокой интенсивностью флюоресцентного сигнала позволяет обосновать использование маркеров СГМК для иммунодетекции VV. Стоит отметить, что перициты стенки капилляров также окрашивались на SM-МНС или α -SMA по аналогии с СГМК артериол и венул, что делает данные маркеры подходящими для всех видов сосудов микроциркуляторного русла. В этом отношении полученные нами данные соответствуют приводимым в литературе, поскольку ранее также показана экспрессия α -SMA перицитами капилляров сетчатки [14], головного мозга [15–17] и легких [18–20]. Таким образом, хотя репертуар молекулярной экспрессии перицитов может существенно отличаться между различными тканями и органами (в этом отношении капилляры в связи с различным функциональным значением имеют большую вариабельность структуры в сравнении с артериолами и венолами), экспрессия перицитами α -SMA указывает на правомерность использования

маркеров СГМК для оценки состояния микроциркуляторного русла и в других органах и тканях. Стоит, однако, отметить, что данные во всех приводимых статьях касаются исключительно перичитарной экспрессии α -SMA, а не SM-MHC или иных маркеров сосудистой гладкомышечной дифференцировки. Также следует подчеркнуть, что ни α -SMA, ни SM-MHC в ЭК на уровне детектируемого при иммунофлюоресцентном окрашивании белка не детектируются (что показано в данной работе) и практически не экспрессируются даже на уровне транскриптов (собственные данные, приводимые в оригинальной статье нашей группы из этого же номера журнала).

Второй целью данной работы стал анализ возможности дифференцировать артериолы, венулы и капилляры на основании иммуноокрашивания, что особенно важно в контексте машинного обучения и возможной дифференциальной роли различных типов сосудов микроциркуляторного русла в развитии патологий кровеносных сосудов (к примеру, рестеноза или атеросклероза), а также в ремоделировании кровеносного сосуда *de novo* на месте тканеинженерного сосудистого протеза. Согласно данным литературы, к маркерам артериальной дифференцировки относят в первую очередь транскрипционные факторы сигнального пути Notch – HES1, HEY1, HEY2 и ERG [21], к маркерам венозной дифференцировки – транскрипционный фактор NR2F2 (COUP-TFII) [22] и нейропилин-2 (NRP2), являющийся корецептором к изоформам фактора роста сосудистого эндотелия VEGF-A и VEGF-C [23], а к маркерам лимфатической дифференцировки – транскрипционный фактор PROX1 [24], мембранный гликопротеиновый рецептор к гиалуриновой кислоте LYVE1 [25, 26] и VEGFR3, мембранный рецептор к изоформам фактора роста сосудистого эндотелия VEGF-C и VEGF-D [27], а также мембранный гликопротеин подоплатин [28]. Сведения о маркерах капиллярной дифференцировки (в особенности в адвентиции кровеносных сосудов) неясны, поскольку строение и молекулярный профиль капилляров в значительной степени органоспецифичны. Как правило, в качестве маркеров предпочитают использовать транскрипционные факторы, поскольку они являются мастер-регуляторами дифференцировки, контролирующими экспрессию целого спектра других белков, включая мембранные рецепторы, каждый из которых по отдельности может быть маркером, но не фактором дифференцировки (что ограничивает его информативную ценность). Тем не менее в отдельных случаях для подтверждения того или иного направления дифференцировки (в особенности это касается венозного и лимфатического дифференцирования) возможно использование и мембранных рецепторов, как правило, гликопротеиновой природы.

Несмотря на использование широкой палитры молекулярных маркеров (механочувствительные транскрипционные факторы KLF2 и KLF4, транскрипционные факторы артериальной дифференцировки HES1, HEY1 и ERG, транскрипционный фактор венозно-лимфатической дифференцировки PROX1, маркеры венозно-лимфатической дифференцировки LYVE1, VEGFR3 и NRP2, транскрипционный фактор венозной дифференцировки NR2F2) и определенные успехи при анализе их специфичности в адвентиции и околососудистой жировой ткани аорт крыс (в частности, специфичность механочувствительного транскрипционного фактора KLF2 и транскрипционного фактора венозно-лимфатической дифференцировки PROX1 для венул, а также определенная специфичность транскрипционного фактора артериальной дифференцировки HEY1 для капилляров), анализ адвентиции БПВ человека не выявил специфичности какого-либо из вышеуказанных маркеров для артериол, венул или капилляров. При этом транскрипционные факторы PROX1, HEY1 и HES1 экспрессировались в ВВ БПВ чрезвычайно слабо или не экспрессировались вообще, а транскрипционные факторы KLF2, KLF4 и NR2F2 и белки LYVE1, VEGFR3 и NRP2 экспрессировались в сосудистой стенке вне зависимости от типа сосуда. Интересным и не сочетающимся с классическими представлениями является тот факт, что экспрессия KLF4, LYVE1, VEGFR3 и NRP2 была ограничена СГМК – как правило, LYVE1 и VEGFR3 рассматривают как маркеры лимфатического эндотелия [26–28], а NRP2 – как маркер венозного эндотелия [29]. Кроме того, стоит отметить высокую специфичность транскрипционного фактора артериальной дифференцировки ERG для ЭК и его экспрессию независимо от их дифференцирования (то есть в артериолах, венулах и капиллярах), при этом такой паттерн наблюдался в адвентиции как аорт крыс, так и БПВ человека. Это позволяет предложить транскрипционный фактор ERG в качестве дополнительного маркера эндотелиальной дифференцировки – в дополнение к CD31 и VE-кадгерину.

Таким образом, на текущем уровне научно-технического развития единственным надежным и ясно детектируемым маркером, позволяющим отличить артериолы от венул и капилляров в тканях взрослого человека (по крайней мере в его кровеносных сосудах и прилежащей к ним жировой ткани), являются эластические мембраны, которые в силу высокой плотности эластина обладают выраженной аутофлюоресценцией в зеленом или синем канале и могут быть специфично окрашены сочетанием хлорида железа и раствора Люголя в сочетании с гематоксилином при пентахромном окрашивании по Расселлу – Мовату (а также при желении – антителами к эластину). Различение венул

и капилляров, вероятно, возможно исключительно на уровне сосудистой геометрии (диаметр просвета сосуда, толщина и форма сосудистой стенки), а также с некоторой долей вероятности – на уровне ультраструктурных особенностей СГМК венул и капиллярных перицитов. Оба способа не лишены недостатков, поскольку дифференцирование венул и капилляров исключительно на основании геометрии может приводить к недостаточной специфичности для эффективного машинного обучения, а анализ ультраструктуры требует получения электронно-микроскопических изображений, что резко ограничивает широту применения данного метода. К сожалению, вопрос о специфичности отдельных белков-маркеров артериальной, венозной и капиллярной дифференцировки в тканях взрослого человека остается открытым.

Наибольшую актуальность проведенное исследование, вероятно, имеет с точки зрения анализа возможной эффективности обучения инструментов искусственного интеллекта (нейронных сетей) для определения и дифференцировки сосудов микроциркуляторного русла. С этой целью для автоматизированной детекции таких сосудов (к примеру, VV) рекомендуется применять пентахромное окрашивание по Расселлу – Мовату, поскольку оно позволяет дифференцировать артериолы от венул и капилляров, различие которых далее, видимо, придется проводить на основе характерных паттернов их геометрии. Поскольку данный вид окрашивания является достаточно редким и, как правило, применяется лишь в профильных лабораториях, дальнейшее обучение нейронных сетей для анализа состояния микроциркуляторного русла представляется целесообразным на основе окрашивания гематоксилином и эозином с обязательным сопоставлением паттерна полученного окрашивания с таким при пентахромном окрашивании по Расселлу – Мовату. Идеальным вариантом такого анализа видится двойное виртуальное окрашивание криосрезов – гематоксилином и эозином и пентахромное по Расселлу – Мовату – при помощи нейронной сети, заранее обученной на определенной выборке.

Заключение

Маркеры СГМК (в частности SM-MHC и α -SMA) могут и должны применяться для иммунодетекции сосудов микроциркуляторного русла в норме и при патологии, поскольку обладают объективными преимуществами перед маркерами ЭК

(в частности CD31 и VE-кадгеринном), позволяя проводить анализ сосудистой геометрии вне зависимости от артефактов пробоподготовки срезов и обеспечивая значительно (кратно или на порядок) лучшее соотношение «сигнал – шум». Дифференциальное окрашивание различных типов сосудов микроциркуляторного русла (артериол, венул и капилляров) с помощью специфических антител в тканях взрослого человека (к примеру, клинически релевантной БПВ) едва ли представляется возможным, поскольку все исследованные классические литературные маркеры не являются специфичными на этом этапе индивидуального развития человека. По этой причине для машинного обучения при создании инструментов искусственного интеллекта для анализа сосудов микроциркуляторного русла рекомендуется применять пентахромное окрашивание по Расселлу – Мовату и на его основе рутинное окрашивание гематоксилином и эозином. Перспективным конечным решением представляется технология виртуального окрашивания криосрезов гематоксилином и эозином и по Расселлу – Мовату при помощи нейронной сети, предварительно обученной на массиве соответствующих изображений.

Конфликт интересов

Л.А. Богданов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Великанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Канонькина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Фролов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Лазебная заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2021-001 «Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза и комплексных цифровых решений на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и определения риска летального исхода» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Информация об авторах

Богданов Лев Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-4124-2316

Author Information Form

Bogdanov Leo A., Junior Researcher at the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0003-4124-2316

Великанова Елена Анатольевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1079-1956

Канонькина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Фролов Алексей Витальевич, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник 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** 0000-0002-1746-8895

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Лазебная Анастасия Ивановна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Velikanova Elena A., PhD, Researcher at the Laboratory for Tissue Engineering, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1079-1956

Kanonykina Anastasia Yu., Junior Researcher at the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Frolov Alexey V., MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Reconstructive Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Shishkova Daria K., PhD, Researcher at the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Lazebnaya Anastasia I., BSc, Junior Researcher at the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Kutikhin Anton G., MD, PhD, Head of the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

VEA – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boyle E.C., Sedding D.G., Haverich A. Targeting vasa vasorum dysfunction to prevent atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2017; 96–98: 5–10. doi: 10.1016/j.vph.2017.08.003.
- Mulligan-Kehoe M.J., Simons M. Vasa vasorum in normal and diseased arteries. *Circulation.* 2014; 129(24): 2557–2566. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007189.
- Herbst M., Holzenbein T.J., Minnich B. Characterization of the vasa vasorum in the human great saphenous vein: a scanning electron microscopy and 3D-morphometry study using vascular corrosion casts. *Microsc Microanal.* 2014; 20(4): 1120–1133. doi: 10.1017/S1431927614001287.
- Mollmark J.I., Park A.J., Kim J., Wang T.Z., Katzenell S., Shipman S.L., Zagorchev L.G., Simons M., Mulligan-Kehoe M.J. Fibroblast growth factor-2 is required for vasa vasorum plexus stability in hypercholesterolemic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32: 2644–2651. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.252544.
- Kwon H.M., Sangiorgi G., Ritman E.L., McKenna C., Holmes D.R.Jr., Schwartz R.S., Lerman A. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *J Clin Invest.* 1998; 101: 1551–1556. doi: 10.1172/JCI1568.
- Ramani P., Dungwa J.V., May M.T. LYVE1 upregulation and lymphatic invasion correlate with adverse prognostic factors and lymph node metastasis in neuroblastoma. *Virchows Arch.* 2012; 460(2): 183–191. doi: 10.1007/s00428-011-1190-y.
- Jackson D.G., Prevo R., Clasper S., Banerji S. LYVE1, the lymphatic system and tumor lymphangiogenesis. *Trends Immunol.* 2001; 22(6): 317–321. doi: 10.1016/s1471-4906(01)01936-6.
- Hong Y.K., Harvey N., Noh Y.H., Schacht V., Hirakawa S., Detmar M., Oliver G. Prox1 is a master control gene in the program specifying lymphatic endothelial cell fate. *Dev Dyn.* 2002; 225: 351–357. doi: 10.1002/dvdy.10163.
- Pusztaszeri M.P., Seelentag W., Bosman F.T. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Flt-1 in normal human tissues. *J Histochem Cytochem.* 2006; 54(4): 385–395. doi: 10.1369/jhc.4A6514.2005.
- Фролов А.В., Терехов А.А., Богданов Л.А., Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Сравнительное изучение vasa vasorum и неинтимы в кондуитах для коронарного шунтирования. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2021; 27(2):121–126. doi: 10.33529/ANGIO2021218
- Kutikhin A.G., Tupikin A.E., Matveeva V.G., Shishkova D.K., Antonova L.V., Kabilov M.R., Velikanova E.A. Human Peripheral Blood-Derived Endothelial Colony-Forming Cells Are Highly Similar to Mature Vascular Endothelial Cells yet Demonstrate a Transitional Transcriptomic Signature. *Cells.* 2020; 9(4): 876. doi: 10.3390/cells9040876.
- Sidney L.E., Branch M.J., Dunphy S.E., Dua H.S., Hopkinson A. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors. *Stem Cells.* 2014; 32(6): 1380–9. doi: 10.1002/stem.1661.
- Thachil J. Dual origins and dual roles for von Willebrand factor. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(1): 308–309. doi: 10.1111/jth.15152.
- Богданов Л.А., Осяев Н.Ю., Богданова Ю.Д., Мухамадияров Р.А., Шабаев А.Р., Евтушенко А.В., Кутихин А.Г. Анализ топографических сценариев формирования очагов кальцификации в дисфункциональных клапанах сердца и атеросклеротических бляшках. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(3):26-33. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-26-33.
- Alarcon-Martinez L., Yilmaz-Ozcan S., Yemisci M., Schallek J., Kılıç K., Can A., Di Polo A., Dalkara T. Capillary pericytes express α -smooth muscle actin, which requires prevention of filamentous-actin depolymerization for detection. *Elife.* 2018; 7: e34861. doi: 10.7554/eLife.34861.
- Hutter-Schmid B., Humpel C. Alpha-Smooth Muscle Actin mRNA and Protein Are Increased in Isolated Brain Vessel Extracts of Alzheimer Mice. *Pharmacology.* 2016; 98(5-6): 251–260. doi: 10.1159/000448007.
- Zambach S.A., Cai C., Helms H.C.C., Hald B.O., Dong Y., Fordsmann J.C., Nielsen R.M., Hu J., Lønstrup M., Brodin B., Lauritzen M.J. Precapillary sphincters and pericytes at first-order capillaries as key regulators for brain capillary perfusion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118(26): e2023749118. doi: 10.1073/pnas.2023749118.
- Zhou H.J., Qin L., Jiang Q., Murray K.N., Zhang H., Li B., Lin Q., Graham M., Liu X., Grutzendler J., Min W. Caveolae-mediated Tie2 signaling contributes to CCM pathogenesis in a brain endothelial cell-specific Pcdcd10-deficient mouse model. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 504. doi: 10.1038/s41467-020-20774-0.
- Jerome J.A., Wenzel S.E., Trejo Bittar H.E. Digital Imaging Analysis Reveals Reduced Alveolar α -Smooth Muscle Actin Expression in Severe Asthma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2021; 29(7): 506–512. doi: 10.1097/PAI.0000000000000926.
- Yuan K., Agarwal S., Chakraborty A., Condon D.F., Patel H., Zhang S., Huang F., Mello S.A., Kirk O.I., Vasquez R., de Jesus Perez V.A. Lung Pericytes in Pulmonary Vascular Physiology and Pathophysiology. *Compr Physiol.* 2021; 11(3): 2227–2247. doi: 10.1002/cphy.c200027.
- Sava P., Ramanathan A., Dobronyi A., Peng X., Sun H., Ledesma-Mendoza A., Herzog E.L., Gonzalez A.L. Human pericytes adopt myofibroblast properties in the microenvironment of the IPF lung. *JCI Insight.* 2017;2(24):e96352. doi: 10.1172/jci.insight.96352.
- Swift M.R., Pham V.N., Castranova D., Bell K., Poole R.J., Weinstein B.M. SoxF factors and Notch regulate nr2f2 gene expression during venous differentiation in zebrafish. *Dev Biol.* 2014; 390(2): 116–125. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.03.018.
- Chen X., Qin J., Cheng C.M., Tsai M.J., Tsai S.Y. COUP-TFII is a major regulator of cell cycle and Notch signaling pathways. *Mol Endocrinol.* 2012; 26(8): 1268–1277. doi: 10.1210/me.2011-1305.
- Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mişu C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Mişu C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018; 59(2): 455–467.
- Hong Y.K., Harvey N., Noh Y.H., Schacht V., Hirakawa S., Detmar M., Oliver G. Prox1 is a master control gene in the program specifying lymphatic endothelial cell fate. *Dev Dyn.* 2002; 225: 351–357. doi: 10.1002/dvdy.10163.
- Ramani P., Dungwa J.V., May M.T. LYVE1 upregulation and lymphatic invasion correlate with adverse prognostic factors and lymph node metastasis in neuroblastoma. *Virchows Arch.* 2012; 460(2): 183–191. doi: 10.1007/s00428-011-1190-y.
- Jackson D.G. The lymphatics revisited: new perspectives from the hyaluronan receptor LYVE-1. *Trends Cardiovasc Med.* 2003; 13(1): 1–7. doi: 10.1016/s1050-1738(02)00189-5.
- Heinolainen K., Karaman S., D'Amico G., Tammela T., Sormunen R., Eklund L., Alitalo K., Zarkada G. VEGFR3 Modulates Vascular Permeability by Controlling VEGF/VEGFR2 Signaling. *Circ Res.* 2017; 120(9): 1414–1425. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310477.
- Alghamdi A.A.A., Benwell C.J., Atkinson S.J., Lambert J., Johnson R.T., Robinson S.D. NRP2 as an Emerging Angiogenic Player; Promoting Endothelial Cell Adhesion and Migration by Regulating Recycling of α 5 Integrin. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 395. doi: 10.3389/fcell.2020.00395.

REFERENCES

- Boyle E.C., Sedding D.G., Haverich A. Targeting vasa vasorum dysfunction to prevent atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2017; 96–98: 5–10. doi: 10.1016/j.vph.2017.08.003.
- Mulligan-Kehoe M.J., Simons M. Vasa vasorum in normal and diseased arteries. *Circulation.* 2014; 129(24): 2557–2566. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007189.
- Herbst M., Holzenbein T.J., Minnich B. Characterization of the vasa vasorum in the human great saphenous vein: a scanning electron microscopy and 3D-morphometry study using vascular corrosion casts. *Microsc Microanal.* 2014; 20(4): 1120–1133. doi: 10.1017/S1431927614001287.
- Mollmark J.I., Park A.J., Kim J., Wang T.Z., Katzenell S., Shipman S.L., Zagorchev L.G., Simons M., Mulligan-Kehoe M.J. Fibroblast growth factor-2 is required for vasa vasorum plexus stability in hypercholesterolemic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32: 2644–2651. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.252544.
- Kwon H.M., Sangiorgi G., Ritman E.L., McKenna C., Holmes D.R.Jr., Schwartz R.S., Lerman A. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *J Clin Invest.* 1998; 101: 1551–1556. doi: 10.1172/JCI1568.
- Ramani P., Dungwa J.V., May M.T. LYVE1 upregulation and lymphatic invasion correlate with adverse prognostic factors and lymph node metastasis in neuroblastoma. *Virchows Arch.* 2012; 460(2): 183–191. doi: 10.1007/s00428-011-1190-y.
- Jackson D.G., Prevo R., Clasper S., Banerji S. LYVE1, the lymphatic system and tumor lymphangiogenesis. *Trends Immunol.* 2001; 22(6): 317–321. doi: 10.1016/s1471-4906(01)01936-6.
- Hong Y.K., Harvey N., Noh Y.H., Schacht V., Hirakawa S., Detmar M., Oliver G. Prox1 is a master control gene in the program specifying lymphatic endothelial cell fate. *Dev Dyn.* 2002; 225: 351–357. doi: 10.1002/dvdy.10163.
- Pusztaszeri M.P., Seelentag W., Bosman F.T. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Flt-1 in normal human tissues. *J Histochem Cytochem.* 2006; 54(4): 385–395. doi: 10.1369/jhc.4A6514.2005.
- Frolov A.V., Terekhov A.A., Bogdanov L.A., Mukhamadiyarov R.A., Kutikhin A.G. Comparative study of vasa vasorum and neointima in conduits for coronary artery bypass grafting. *Angiology and Vascular Surgery.* 2021; 27(2):121–126. doi:10.33529/ANGIO2021218. (In Russian)
- Kutikhin A.G., Tupikin A.E., Matveeva V.G., Shishkova D.K., Antonova L.V., Kabilov M.R., Velikanova E.A. Human Peripheral Blood-Derived Endothelial Colony-Forming Cells Are Highly Similar to Mature Vascular Endothelial Cells yet Demonstrate a Transitional Transcriptomic Signature. *Cells.* 2020; 9(4): 876. doi: 10.3390/cells9040876.
- Sidney L.E., Branch M.J., Dunphy S.E., Dua H.S., Hopkinson A. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors. *Stem Cells.* 2014; 32(6): 1380–9. doi: 10.1002/stem.1661.
- Thachil J. Dual origins and dual roles for von Willebrand factor. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(1): 308–309. doi: 10.1111/jth.15152.
- Bogdanov L.A., Osyaev N.Yu., Bogdanova Yu.D., Mukhamadiyarov R.A., Shabaev A.R., Evtushenko A.V., Kutikhin A.G. Elemental analysis of valvular and atherosclerotic calcification. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(3): 26–33. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-26-33. (In Russian)
- Alarcon-Martinez L., Yilmaz-Ozcan S., Yemisci M., Schallek J., Kılıç K., Can A., Di Polo A., Dalkara T. Capillary pericytes express α -smooth muscle actin, which requires prevention of filamentous-actin depolymerization for detection. *Elife.* 2018; 7: e34861. doi: 10.7554/eLife.34861.
- Hutter-Schmid B., Humpel C. Alpha-Smooth Muscle Actin mRNA and Protein Are Increased in Isolated Brain Vessel Extracts of Alzheimer Mice. *Pharmacology.* 2016; 98(5-6): 251-260. doi: 10.1159/000448007.
- Zambach S.A., Cai C., Helms H.C.C., Hald B.O., Dong Y., Fordsmann J.C., Nielsen R.M., Hu J., Lønstrup M., Brodin B., Lauritzen M.J. Precapillary sphincters and pericytes at first-order capillaries as key regulators for brain capillary perfusion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118(26): e2023749118. doi: 10.1073/pnas.2023749118.
- Zhou H.J., Qin L., Jiang Q., Murray K.N., Zhang H., Li B., Lin Q., Graham M., Liu X., Grutzendler J., Min W. Caveolae-mediated Tie2 signaling contributes to CCM pathogenesis in a brain endothelial cell-specific Pcdcd10-deficient mouse model. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 504. doi: 10.1038/s41467-020-20774-0.
- Jerome J.A., Wenzel S.E., Trejo Bittar H.E. Digital Imaging Analysis Reveals Reduced Alveolar α -Smooth Muscle Actin Expression in Severe Asthma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2021; 29(7): 506–512. doi: 10.1097/PAI.0000000000000926.
- Yuan K., Agarwal S., Chakraborty A., Condon D.F., Patel H., Zhang S., Huang F., Mello S.A., Kirk O.I., Vasquez R., de Jesus Perez V.A. Lung Pericytes in Pulmonary Vascular Physiology and Pathophysiology. *Compr Physiol.* 2021; 11(3): 2227–2247. doi: 10.1002/cphy.c200027.
- Sava P., Ramanathan A., Dobronyi A., Peng X., Sun H., Ledesma-Mendoza A., Herzog E.L., Gonzalez A.L. Human pericytes adopt myofibroblast properties in the microenvironment of the IPF lung. *JCI Insight.* 2017;2(24):e96352. doi: 10.1172/jci.insight.96352.
- Swift M.R., Pham V.N., Castranova D., Bell K., Poole R.J., Weinstein B.M. SoxF factors and Notch regulate nr2f2 gene expression during venous differentiation in zebrafish. *Dev Biol.* 2014; 390(2): 116–125. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.03.018.
- Chen X., Qin J., Cheng C.M., Tsai M.J., Tsai S.Y. COUP-TFII is a major regulator of cell cycle and Notch signaling pathways. *Mol Endocrinol.* 2012; 26(8): 1268–1277. doi: 10.1210/me.2011-1305.
- Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mihu C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Mihu C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) -key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018; 59(2): 455–467.
- Hong Y.K., Harvey N., Noh Y.H., Schacht V., Hirakawa S., Detmar M., Oliver G. Prox1 is a master control gene in the program specifying lymphatic endothelial cell fate. *Dev Dyn.* 2002; 225: 351–357. doi: 10.1002/dvdy.10163.
- Ramani P., Dungwa J.V., May M.T. LYVE1 upregulation and lymphatic invasion correlate with adverse prognostic factors and lymph node metastasis in neuroblastoma. *Virchows Arch.* 2012; 460(2): 183–191. doi: 10.1007/s00428-011-1190-y.
- Jackson D.G. The lymphatics revisited: new perspectives from the hyaluronan receptor LYVE-1. *Trends Cardiovasc Med.* 2003; 13(1): 1–7. doi: 10.1016/s1050-1738(02)00189-5.
- Heinola K., Karaman S., D'Amico G., Tammela T., Sormunen R., Eklund L., Alitalo K., Zarkada G. VEGFR3 Modulates Vascular Permeability by Controlling VEGF/VEGFR2 Signaling. *Circ Res.* 2017; 120(9): 1414–1425. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310477.
- Alghamdi A.A.A., Benwell C.J., Atkinson S.J., Lambert J., Johnson R.T., Robinson S.D. NRP2 as an Emerging Angiogenic Player; Promoting Endothelial Cell Adhesion and Migration by Regulating Recycling of α 5 Integrin. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 395. doi: 10.3389/fcell.2020.00395.

Для цитирования: Богданов Л.А., Великанова Е.А., Канонькина А.Ю., Фролов А.В. Шишкова Д.К., Лазебная А.И., Кутихин А.Г. Сократительные белки сосудистых гладкомышечных клеток – универсальные маркеры сосудов микроциркуляторного русла. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(3): 162-176. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-162-176

To cite: Bogdanov L.A., Velikanova E.A., Kanonykina A.Yu., Frolov A.V., Shishkova D.K., Lazebnaya A.I., Kutikhin A.G. Vascular smooth muscle cell contractile proteins as universal markers of vessels of microcirculatory bed. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3): 162-176. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-162-176



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ СОБЫТИЯ В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ: СМЫСЛОВОЕ СОДЕРЖАНИЕ И ИНСТРУМЕНТЫ УПРАВЛЕНИЯ

А.Н. Попсуйко, Я.В. Данильченко, Д.В. Килижекова, Е.А. Бацина, Д.В. Карась,
Г.В. Артамонова

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

Основные положения

- Управлять нежелательными событиями необходимо для создания условий безопасности пациентов и медицинского персонала в процессе оказания медицинской помощи. Одним из инструментов бережливого производства, способных улучшить систему управления нежелательными событиями, является технология рока-юоке.

Цель	Теоретическое обоснование и изучение возможности использования инструментов бережливого производства в управлении нежелательными событиями для обеспечения безопасности медицинской деятельности.
Материалы и методы	Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, нормативно-правовой документации за период с 2015 по 2021 г. В качестве маркеров поиска использованы ключевые слова: «нежелательные события», «врачебная ошибка», «риск-менеджмент в медицинской организации», «технология рока-юоке», «система управления нежелательными событиями». Поиск информации выполнен в базе данных Российского индекса научного цитирования, поисковой системе полных текстов научных публикаций Google Scholar, справочной системе «Гарант». Проанализированы публичные доклады представителей органов власти по проблеме повышения безопасности медицинской деятельности. Применены общенаучные методы системного и логического анализа. Представлен опыт формирования системы управления нежелательными событиями в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово).
Результаты	Анализ литературы показал разнообразие подходов в области управления различными нежелательными результатами лечебно-диагностического процесса. Считаём, что описанный в национальном стандарте РФ ГОСТ Р 56407-2015 «Бережливое производство. Основные методы и инструменты» метод рока-юоке может быть применен к процессу управления нежелательными событиями. Преимущества техники рока-юоке в ее превентивности и технологичности, благодаря чему становится возможной реализация концепции нулевых дефектов в здравоохранении. Опыт Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний подтверждает целесообразность применения данного метода для развития системы управления нежелательными событиями.
Заключение	Применение технологии рока-юоке позволит улучшить как в целом систему управления нежелательными событиями, так и ее отдельные элементы.
Ключевые слова	Нежелательные события • Врачебная ошибка • Риск-менеджмент • Медицинская организация • Технология рока-юоке • Система управления нежелательными событиями

Поступила в редакцию: 27.04.2022; поступила после доработки: 11.06.2022; принята к печати: 22.08.2022

Для корреспонденции: Яна Владимировна Данильченко, daniyv@ketcardio.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Yana V. Danilchenko, daniyv@ketcardio.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russia, 650002

ADVERSE EVENTS IN HEALTH AND SAFETY MANAGEMENT IN HEALTHCARE: MEANING AND MANAGEMENT TOOLS

A.N. Popsuyko, Ya.V. Danilchenko, D.V. Kilizhekova, E.A. Batsina, D.V. Karas,
G.V. Artamonova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- It is necessary to manage adverse events in order to maintain health and safety of patients and medical workers in the process of healthcare. One of the tools that can improve the system of managing such events is the Poka-Yoke technique.

Aim

To theoretically justify and analyze the possibility of using lean manufacturing tools in the management of adverse events to ensure the quality and safety of healthcare.

Methods

The analysis of domestic and foreign literature, regulatory and legal documentation for the period from 2015 to 2021 was carried out. The following keywords were used as search terms: "adverse events", "medical error", "risk management in healthcare organization", "Poka-Yoke technology", "adverse events management system". The Russian Science Citation Index database, "Garant" reference system and Google Scholar search engine were used to find full text publications. The analysis of public reports of government officials on the issues of improving the safety of healthcare was carried out. The methods of system and logical analysis were used for the analysis. The article presents the experience of developing an adverse events management system at the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases" (Kemerovo, Russia).

Results

The analysis revealed a variety of approaches to management of adverse events. The authors believe that the "Poka-yoke" method, described in the set of national standards and technical specifications maintained by the Russian Federation "GOST R 56407-2015 Lean manufacturing. Basic methods and tools", can be implemented in the process of managing adverse events. The main advantage of Poka-yoke method is the fact that it is prevention-based; thus, it is possible to introduce the concept of zero defects in healthcare process. The experience of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases" confirms the expediency of using this technique for the development of the adverse events management system.

Conclusion

Implementation of the Poka-Yoke technique leads to the improvement in the adverse events management system.

Keywords

Adverse events • Medical error • Risk management in healthcare organization • Poka-Yoke technique • Adverse events management system

Received: 27.04.2022; received in revised form: 11.06.2022; accepted: 22.08.2022

Список сокращений

БМД – безопасность медицинской
деятельности

МО – медицинская организация
НС – нежелательные события

Введение

Создание условий безопасности пациентов и медицинского персонала в процессе оказания медицинской помощи – ключевой вектор развития современного здравоохранения. Основанием для подобного утверждения служат данные Всемирной организации здравоохранения о том, что при

оказании стационарной медицинской помощи вред различной степени тяжести причиняется не менее 10% пациентов, амбулаторная помощь ассоциирована с причинением вреда 4 из 10 больных, диагностические ошибки связаны с наступлением 6–17% всех нежелательных событий (НС) в больницах¹, а также требования отраслевого законодательства

¹ ВОЗ. Безопасность пациентов. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety> (дата обращения 24.08.2021).

в области обеспечения качества и безопасности медицинской деятельности (БМД)². Одновременно доказано, что профессиональная заболеваемость в здравоохранении в 30 раз выше, чем в других видах деятельности, и имеет тенденцию роста с темпом 8–9% в год, что обусловлено прямым контактом с больными, спецификой условий труда и воздействием комплекса факторов физической, химической и биологической природы [1]. В этих условиях проблема БМД должна охватывать как пациентов, так и медицинский персонал.

Существует утверждение, что до 50% НС можно предотвратить¹. В этом обнаруживаются необходимые предпосылки для обобщения имеющихся практик в области управления НС, адаптации организационных инструментов для решения проблемы обеспечения БМД. Значимость научного поиска в данном направлении отмечена в резолюции семьдесят второй сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения «Глобальные действия по обеспечению безопасности пациентов», в которой звучит призыв к странам-участницам о «содействии проведению научных исследований, способствующих предоставлению более безопасных услуг здравоохранения». Исследовательский интерес авторов настоящей работы сфокусирован на изучении инструментов бережливого производства для управления НС при оказании медицинской помощи, в частности рока-йоке.

Цель данной работы – теоретическое обоснование и изучение возможности использования инструментов бережливого производства в управлении НС для обеспечения БМД.

Материалы и методы

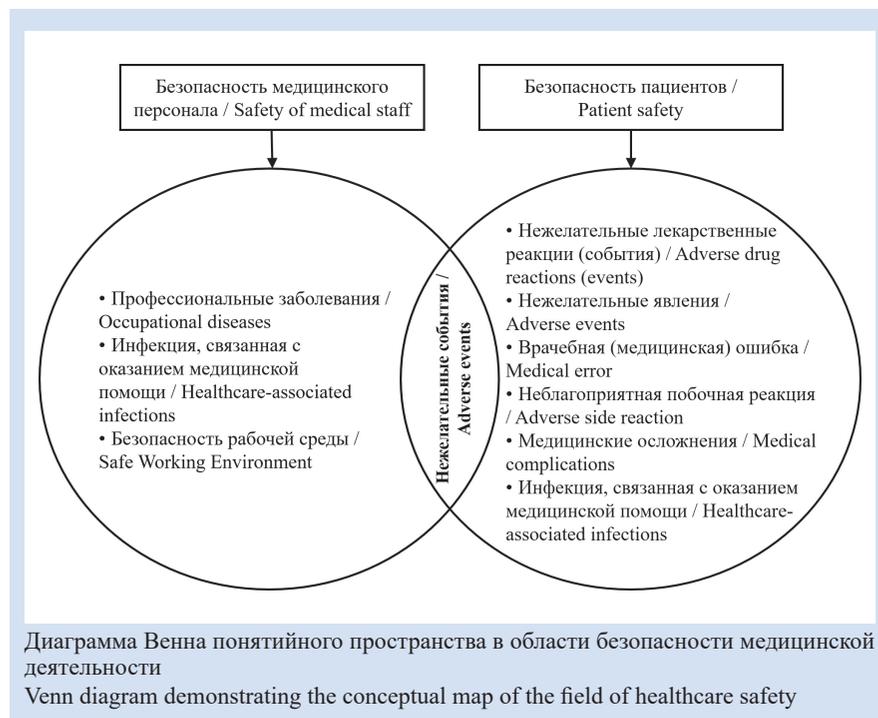
Для достижения поставленной цели проведен контент-анализ отечественной и зарубежной литературы, а также нормативно-правовой документации за период с 2015 по 2021 г. В качестве маркеров поиска использованы такие ключевые слова, как «нежелательные события», «врачебная ошибка», «риск-менеджмент в медицинской организации», «технология рока-йоке», «система управления нежелательными событиями». Поиск информации выполнен в базе данных Российского индекса научного цитирования, поисковой системе полных текстов научных публикаций Google Scholar, справочной системе «Гарант». Проанализированы публичные доклады представителей органов власти по проблеме повышения БМД. Применены общенаучные методы системного и логического анализа. Представлен опыт формирования системы управления НС в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) [2].

Результаты

Результаты анализа отечественных и зарубежных источников литературы позволили авторам структурировать понятийное пространство в области БМД при помощи диаграммы Венна (*рисунок*), применяемой во многих прикладных областях для сопоставления каких-либо множеств и установления связей между ними³.

Перечень категорий, представленных на данном *рисунке*, не является исчерпывающим, но наглядно демонстрирует возможность их смыслового

объединения под общим началом «нежелательных событий». Руководствуясь основами формальной логики, в рамках настоящего исследования будем считать объединяющим понятием «нежелательные события», а остальные по отношению к нему – видовыми вариантами (частным случаем). Данная методическая установка позволяет обобщить имеющуюся практику в области управления различными нежелательными результатами лечебно-диагностического процесса («врачебная ошибка», «нежелательные лекарственные реакции», «инфекции, связанные с оказанием любых видов медицинской помощи», «медицинские осложнения» и т. д.).



² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74610282/#review> (дата обращения 24.08.2021).

³ Диаграммы Венна. Режим доступа: <https://grapholite.ru/venn-diagrams/> (дата обращения 24.08.2021).

Под НС авторы статьи принимают понятие, изложенное в Приказе МЗ РФ № 785н и включающее «факты и обстоятельства, создающие угрозу причинения или повлекшие за собой причинение вреда жизни и здоровью граждан и (или) медицинских работников, а также приведшие к удлинению сроков оказания медицинской помощи»². Содержательно данное понятие затрагивает вопросы безопасности как пациентов, так и медицинских работников, прямо связанные с оказанием медицинской помощи и факторами рабочей среды. Исследователи считают, что НС, напрямую не связанные с оказанием медицинской помощи, но вовремя предотвращенные и не повлекшие за собой последствий, могут быть не учтены, оставаясь в так называемой серой зоне, но крайне важны для принятия управленческих решений и профилактики рисков НС. Сегодня не существует «золотого стандарта» не только в выявлении, но и в управлении НС. Во многом это объясняется сложностью количественных измерений различных проявлений этого процесса. Существует мнение, что в настоящее время точной статистики того, сколько в России совершается врачебных ошибок, не существует [3]. Обращаясь к высказыванию Дэвида Паккарда о том, что «нельзя управлять тем, что невозможно измерить» [4], отсутствие единых подходов к управлению НС становится объяснимым. В этих условиях обнаруживается плюрализм мнений и теоретических конструкций, а также поливариантность подходов в практическом здравоохранении в решении данного вопроса.

Отдельные эксперты рассматривают проблему управления НС в контексте риск-менеджмента [3], в рамках которого для эффективного управления рисками и успешного противодействия инцидентам необходима надежная система их идентификации, регистрации и анализа [5]. Для развития этого направления зарубежные авторы предлагают наполнить систему управления НС методами, позволяющими сформировать у персонала необходимые навыки и компетенции. Обозначим некоторые из них.

Метод Southwest Airlines основан на последовательном выполнении следующих действий: увидеть НС, сообщить о НС, внести изменения в текущую деятельность персонала [6]. Следовательно, обеспечивается организационное и функциональное единство ключевых этапов управления НС, а именно: обнаружение, информирование о НС лиц, ответственных за принятие решения, изменение существующей практики для улучшения оказания медицинской помощи. Другой метод, SBAR, предполагает вовлеченность медицинского персонала в обнаружение НС, выявление причин наступления

НС, оценку последствий НС, разработку рекомендации по недопущению повторного НС [6].

Таким образом, процесс управления НС включает как обнаружение НС, так и разработку организационных решений, направленных на изменение ситуации, выявление и устранение причин его появления. Данный вывод объясняет наличие системных сбоев в работе медицинской организации (МО). Таким образом, основная причина медицинских ошибок и летальных исходов, которых можно было бы избежать, связана не с компетентностью или небрежностью медицинского персонала, а отсутствием системы превентивных мер и контроля безопасности пациентов [7].

Системная природа НС образно представлена Джеймсом Ризоном в модели швейцарского сыра. Автором доказано, что 85–90% ошибок связаны с дефектами системы и только 10–15% – с индивидуальными действиями (активные ошибки персонала) [8]. Одновременно в современных исследованиях встречается альтернативная точка зрения, согласно которой причины различных НС кроются в человеческом факторе: ошибочное назначение лекарственных препаратов, управленческие ошибки и пр. [9]. В результате при формировании системы управления НС в МО необходимо учитывать многообразие источников причин их наступления.

В реальной клинической практике структура процесса управления НС может быть представлена двумя основными этапами: обнаружение и информирование о нежелательных событиях, выявление причин НС и управление улучшениями, каждому из которых соответствует свой набор организационных инструментов, представленных в *таблице*.

Перечень организационных инструментов, представленных в таблице, демонстрирует многообразие способов управления НС, но не является окончательным. По мнению авторов, значительная роль в управлении НС отводится формированию корпоративной культуры распознавания НС. Можно создать окончательный перечень НС и четкую регламентацию процесса их учета, обучить сотрудников действовать в рамках инструкций, однако существуют ситуации, в которых сотруднику может встретиться НС, не укладывающееся в регламент, когда необходимо самостоятельно идентифицировать событие как нежелательное и предложить коллегам такое событие к оценке и учету. Как раз для таких ситуаций важно работать с персоналом для установления понимания сущности НС различными способами: проведение круглых столов, обсуждение результатов по работе с НС, поощрение инициативы от сотрудников в части распознавания НС.

Процесс управления нежелательными событиями на основе различных инструментов (по данным литературы)
The process of managing adverse events using various tools (according to the literature)

Название инструмента (способа) реализации / Name of the tool (method)	Краткая характеристика / Short description	Источник информации / Information source
Этап 1. Обнаружение и информирование о нежелательных событиях / Stage 1. Detecting and reporting adverse events		
Глобальный триггерный инструмент / Global Trigger Tool [5]	Инструмент включает 55 триггеров, которые могут свидетельствовать о возможных НС с последующей формальной оценкой характера и тяжести ущерба здоровью пациента / This tool includes 55 triggers that may indicate possible AE, followed by a formal assessment of the nature and severity of the damage to the patient's health	Медицинская документация / Medical records
Modified Automated Global Trigger Tool (MAG) [10]	Компьютеризированный инструмент выполняет поиск триггеров и предоставляет подробную информацию о том, где они находятся в отдельных медицинских записях / The computerized tool searches for triggers and provides detailed information about where they are in individual medical records	Медицинская документация / Medical records
Pediatric All-Cause Harm Measurement Tool (PACHMT) [11]	Запрограммированный отбор триггеров на основе компьютерного алгоритма Delphi / Programmed selection of triggers based on the Delphi computer algorithm	Медицинская документация / Medical records
Метод компьютеризированного мониторинга лекарственных осложнений (МКМЛО) / Method of computerized monitoring of drug complications (MCMDC) [12]	Частота выявления лекарственных осложнений с помощью компьютеризированного мониторинга составляет примерно 45% (по сравнению с другими способами выявления лекарственных осложнений) / The frequency of detection of drug complications using computerized monitoring is approximately 45% (compared to other methods of detecting drug complications)	Медицинская документация / Medical records
Метод принудительной инцидентотчетности / Involuntary reporting methods [5]	Рецензирование историй болезней (chart review), использование наблюдателей (observers) и опрос пациентов (patient interviews) / Medical record review (Chart review), Observers and Patient interviews	Многоканальные источники / Multichannel sources
Метод добровольной отчетности / Voluntary reporting methods [5]	Сообщение о НС от сотрудников на добровольной основе различными способами в устной и письменной форме / AE reporting by employees on a voluntary basis in various ways, provided orally and in writing	Сотрудники учреждения / Employees of the organization
Опросник Hospital Survey on Patient Safety Culture (HSPSC) / Hospital Survey on Patient Safety Culture (HSPSC) [13]	Опросник разработан на основе данных литературы по проблемам безопасности, нежелательных инцидентов в медицинской организации, медицинских ошибок, безопасного окружения и культуры безопасности / The survey is developed on the basis of data on security threats, adverse incidents in healthcare organization, medical errors, safe environment and safety culture	Сотрудники учреждения / Employees of the organization
Опросник отношения к безопасности / Safety Attitudes questionnaire (SAQ) [13]	Опросник оценивает 6 основных аспектов культуры безопасности: командную работу, удовлетворенность работой, восприятие руководства, безопасную больничную среду, условия труда и оценку стресса / The questionnaire evaluates 6 main aspects of the safety culture: teamwork, job satisfaction, perception of management, a safe hospital environment, working conditions and stress assessment	Сотрудники учреждения / Employees of the organization
Этап 2. Выявление причин НС и управление улучшениями / Stage 2. Identifying the causes of AE and implementing improvements		
Метод FMEA-анализа / FMEA-analysis method ⁴	Метод позволяет найти слабое звено в процессе медпомощи и снизить риски до того, как от ошибок пострадает пациент или медицинский работник / The method helps to find a weak link in the process of healthcare and reduce the risks before the patient or medical personnel suffers due to errors	Зафиксированное и зарегистрированное в установленном порядке НС / AE* recorded and registered in accordance with the established procedure
Метод FMECA-анализа / FMECA-analysis method ⁵	Метод является продолжением FMEA-анализа в части учета силы и частоты наступления рискованного события / The method is a continuation of FMEA-analysis in terms of taking into account the strength and frequency of the risk event occurrence	Зафиксированное и зарегистрированное в установленном порядке НС / AE recorded and registered in accordance with the established procedure

Примечание: НС – нежелательные события; FMEA – анализ видов и последствий отказов; FMECA – анализ видов, последствий и критичности отказов.

Notes: AE – adverse events; FMEA – failure modes and effects analysis; FMECA – failure modes, effects and criticality analysis.

⁴ Кондратова Н. Минздрав поручил вести учет нежелательных событий при ВКК. Главные трудности для руководителя и как их преодолеть. Режим доступа: <http://inprmo.ru/informatsiya/96-minzdrav-poruchil-vesti-uchet-nezhelelatelnykh-sobytij-pri-vkk-glavnye-trudnosti-dlya-rukovoditelya-i-kak-ikh-preodolet.html> (дата обращения 24.08.2021).

⁵ FMEA: анализ видов и последствий отказов. Режим доступа: <http://www.uaautomation.com/content/fmea-analiz-vidov-i-posledstvij-otkazov> (дата обращения 24.08.2021).

Дискуссионным остается вопрос о роли стандартизации в процессе управления НС. Существует мнение, что применение стандартизированной процедуры сверки лекарственного назначения способно устранить наступление нежелательного лекарственного события [14]. Доказано, что 83% медицинских ошибок и НС связаны с человеческим фактором, в том числе 69% из них происходят по причине отклонения совершаемых действий от принятых правил и процедур [7]. В то же время обращают на себя внимание результаты зарубежного исследования, в котором доказывается, что жесткая стандартизация действий не может быть ассоциирована с уменьшением числа врачебных ошибок – напротив, большая вариативность действий персонала может привести к меньшему числу НС [15]. Не углубляясь в научную полемику, авторы настоящего исследования согласны с утверждением И.В. Иванова о том, что стандартизация в здравоохранении направлена на достижение оптимальной степени упорядоченности путем разработки и установления определенных требований, норм и правил, что не исключает индивидуального подхода к пациенту при оказании медицинской помощи⁶.

Считаем, что существующие отраслевые и международные стандарты могут служить основанием для построения систем управления НС в МО. Так, стандартом JCI предусмотрено несколько способов управления НС, которые отражены в таблице (FMEA, FMCA). По нашему мнению, вклад стандартизации в развитие данной системы недостаточно оценен. В этой связи обратим внимание на оценку роли национального стандарта РФ ГОСТ Р 56407-2015 «Бережливое производство. Основные методы и инструменты», который реализуется в отрасли здравоохранения посредством приоритетного проекта Министерства здравоохранения РФ «Создание новой модели МО, оказывающей первичную медико-санитарную помощь».

К основополагающим принципам бережливого производства принято относить безопасность, сокращение потерь, клиентоориентированность, встроенное качество, соблюдение стандартов, время, уважение к человеку [16]. В отечественной и зарубежной литературе достаточно подробно представлен опыт применения данной технологии в отрасли здравоохранения. В значительной части работ описаны положительные примеры использования отдельных инструментов бережливого производства, обозначенные в указанном выше стандарте: стандартизация, 5S, картирование потока создания ценности, визуализация, канбан, рока-уоке [17–19]. Различные авторы близки в позициях о значимых эффектах использования данных технологий в управлении медицинскими учреждени-

ями: сокращение времени ожидания медицинских услуг, повышение качества медицинской помощи, уровня удовлетворенности пациентов, производительности труда сотрудников.

Одновременно мы усматриваем дефицит информации и прикладных данных среди отечественных исследований о возможностях использования метода рока-уоке, предусмотренного стандартом, применительно к процессу управления НС. Данный метод предложен японским инженером Синго Сиего для предотвращения появления нежелательных проблем в процессе производства [20]. В стандарте в качестве пользователей рока-уоке обозначены только работники производственных, конструкторско-технологических подразделений. Однако авторы настоящей работы придерживаются мнения зарубежных исследователей о том, что данная методика может быть использована не только в сфере промышленного производства, но в области предоставления социальных услуг [21].

Ценность данного метода заключается в возможности «избежания непреднамеренных ошибок» медицинским персоналом [22]. Считается, что рока-уоке направлен на устранение дефектов в источнике путем проектирования процессов таким образом, чтобы ошибки могли быть немедленно обнаружены и исправлены [23]. Система управления НС, построенная подобным образом, охватывает все этапы процесса – от обнаружения до принятия организационных решений по устранению причин возникновения проблемной ситуации. Из содержания стандарта, медицинским персоналом могут быть почерпнуты различные инструменты, позволяющие провести содержательный анализ подобного рода причин, а именно: андон, дзидока, диаграмма Исикавы, пять «почему», мозговой штурм.

Руководствуясь содержанием стандарта, считаем, что применение метода рока-уоке в управлении НС может быть реализовано посредством выполнения следующих последовательных действий (этапов)⁷.

1. Выявить существующие и потенциальные НС.
2. Проанализировать причины возникновения НС.
3. Спроектировать технические устройства, механизмы направленные на предотвращение наступления в будущем подобных событий.
4. Распространять и развивать практику применения технических и организационных решений, предотвращающих появление несоответствий (ошибок) в других процессах (особенно на этапе проектирования). При этом технические и организационные решения могут выполнять несколько функций: предупреждение о скором наступлении НС (применение технических устройств для выполнения данной функции имеет первостепенное значение);

⁶ Иванов И.В. Как в здравоохранении сочетать стандартизацию и индивидуальный подход при оказании помощи конкретному пациенту? Режим доступа: <https://orgzdrav2021.vshouz.ru/> (дата обращения 24.08.2021).

⁷ ГОСТ Р 56407-2015 «Бережливое производство. Основные методы и инструменты». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200120649> (дата обращения 24.08.2021).

контроль деятельности медицинского персонала; остановка деятельности медицинского персонала в случае наступления НС.

Полезность метода рока-уоке видится в его превентивности и технологичности, благодаря чему становится возможной реализация концепции нулевых дефектов в здравоохранении. Приведем некоторые примеры успешных практик использования рока-уоке, которые описаны в работах зарубежных авторов [21]. Проблему выдачи не тех лекарств и/или не в тех дозировках предложено решить при помощи использования системы заказа лекарств онлайн. При медицинских ошибках, которые возникали вследствие усталости врачей и медсестер в связи с их переработкой, установлена максимально допустимая продолжительность рабочего времени врачей и медсестер. Ввод дополнительных чек-листов, которые заполняют минимум два сотрудника, позволил избежать случаев недобросовестности при выполнении обязанностей медицинским персоналом. Создание онлайн-базы данных пациентов с возможностью регулярной автоматической рассылки на их электронную почту писем о необходимости соблюдения специального режима позволило минимизировать случаи несоблюдения режима питания и рекомендаций по приему необходимых лекарственных средств в домашних условиях, что в свою очередь позволило избежать отмены хирургических вмешательств по причине несоблюдения больными предоперационных рекомендаций.

Информация, приведенная выше, наглядно демонстрирует возможности применения данного метода в системе управления НС. Считаем, что организационные и технические решения, которые появляются в результате использования рока-уоке, создают необходимые условия для эффективного функционирования системы внутреннего контроля качества и БМД.

Опыт НИИ КПССЗ подтверждает целесообразность применения данного метода для развития системы управления НС. В практике НИИ метод реализован посредством выполнения последовательных действий (этапов). Исходно в клинике выявлены и систематизированы НС и сформирован реестр НС. На втором этапе определены «слабые» места в учете НС. На третьем этапе сформирован порядок регистрации НС и введен обязательный учет медицинским персоналом НС посредством медицинской информационной системы НИИ и корпоративного портала для регистрации любых НС и любым сотрудником НИИ. Заключительным действием является анализ результатов и принятие управленческих решений по устранению/профилактике НС в НИИ КПССЗ.

Таким образом, применение данного метода по-

зволяет улучшить как в целом систему управления НС, так и ее отдельные элементы.

Обсуждение

Проблема управления НС в медицинской деятельности находится в центре научных дискуссий среди отечественных и зарубежных исследователей. Обсуждаются многочисленные вопросы о методах и инструментах предупреждения наступления негативных последствий лечебно-диагностической деятельности, нормативных, организационных и экономических последствиях наступления НС для МО. Теоретически значимой видится проблема уточнения смыслового содержания основных категорий, при помощи которых описывается содержание области БМД, а именно: «нежелательное событие», «нежелательное явление», «медицинская ошибка», «медицинские дефекты», «неблагоприятные исходы», «ненадлежащее оказание медицинской помощи», «нарушения при оказании медицинской помощи». Обращает внимание наличие в некоторых исследованиях категорий, в которых отражены конкретные проявления негативных последствий оказания медицинской помощи как для пациентов, так и медицинского персонала, в том числе «инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи», «падения», «медицинские осложнения», «неблагоприятная побочная реакция» и пр.

Характеристике указанных понятий посвящены многочисленные труды отечественных и зарубежных авторов. Так, Р.Н. Федосюк с коллегами анализируют понятие «неблагоприятное событие» во взаимосвязи с категориями «врачебная ошибка» и «медицинский инцидент» [5]. В условиях отсутствия нормативно закреплённого определения термина «врачебная ошибка» наиболее точным считается определение И.В. Давыдовского – добросовестные заблуждения врача без элементов халатности, небрежности и профессионального невежества [24]. В исследовании А.М. Лесниченко рассмотрены основные признаки и классификация врачебных ошибок (диагностические, лечебно-технические, лечебно-тактические, ошибки при организации медицинской помощи, ошибки в ведении документации) [25]. В работе Е.И. Озеровой понятие «врачебная ошибка» проанализировано в сравнении с категорией «медицинский дефект» [3]. Значимое место в структуре отечественных исследований занимает проблема юридических последствий наступления врачебных ошибок [26]. Социально-экономические аспекты последствий медицинских ошибок в МО рассмотрены О.Л. Задворной с соавторами [7]. В фокусе внимания А.М. Карсанова и коллег находится проблема поиска причин наступления НС. Авторы приходят к выводу,

что НС может наступить в результате проблем с медицинской практикой, продуктами, процедурами или системами [27].

Представляется интересным подход P.V. Sreeramoju, в рамках которого рассмотрена взаимозаменяемость категорий «медицинская ошибка» и «неблагоприятное событие» с учетом наличия у них особых характеристик [6]. Мысль о том, что неблагоприятная побочная реакция может рассматриваться в качестве частного случая НС, отражена в работе Д.В. Иващенко с соавторами [11].

Настоящее исследование не преследует цели дать исчерпывающую характеристику различных проявлений НС в медицинской деятельности. Считаем, что каждое из них имеет общие и особенные черты, а также заслуживает особого внимания и изучения со стороны научного сообщества. Вместе с тем, как отмечено ранее в данной работе, авторы используют допущение, при котором объединяющим понятием выступает «нежелательное событие», содержание которого закреплено в соответствующем Приказе Минздрава РФ².

Для достижения цели исследования важное значение имеет анализ работ российских и зарубежных авторов, посвященных вопросам инструментов, методов и процесса управления НС. В отношении роли НС в системе управления МО можно обнаружить две противоположные установки. Так, применяемая в США, Великобритании и Австралии модель Р4Р предусматривает наказание персонала за медицинские ошибки, неблагоприятные исходы и чрезмерные затраты на диагностику и лечение [28]. Одновременно встречается описание НС понятием «справедливой организационной культуры» (just culture), при которой ошибки персонала не повод для наказания, а источник изменений и улучшений деятельности [29].

По своему замыслу формируемая в российском здравоохранении система внутреннего контроля качества и БМД рассматривает каждое НС как ресурс для улучшения процесса оказания медицинской помощи.

Для организаторов здравоохранения и медицинского персонала становится важным обладание разнообразным набором инструментов, позволяющих предупредить, ликвидировать или устранить в дальнейшем наступление различных НС. Так, А.Г. Назаренко с соавторами отмечают, что метод глобальных триггеров (GTT) позволяет многократно повысить выявляемость НС и оценить их предотвратимость [8]. В работе Д.В. Иващенко и коллег рассмотрено значение данного метода в выявлении неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи в педиатрии [11]. Среди зарубежных авторов представляет интерес работа научного коллектива во главе с P. Douiri, который подробно описал опыт применения данного метода в скандинавских странах [10]. Отдельные инстру-

менты управления НС могут быть почерпнуты из содержания международного стандарта JCI⁴.

В отечественной литературе представлены данные, согласно которым применение технологий бережливого производства в МО позволяет не только увеличить пропускную способность учреждения, сократить время ожидания, увеличить производительность труда, но и обеспечивает значительный экономический эффект как в амбулаторном звене, так и госпитальном секторе [17]; данные также свидетельствуют о том, что приоритетная ценность и принцип бережливого производства – жизнь и здоровье работников организации и ее потребителей [16]. Вместе с тем вклад отдельных инструментов бережливого производства в решение актуальных вопросов здравоохранения требует дальнейшего изучения. В настоящем исследовании авторы обращают внимание на недостаточную изученность практики применения метода рока-уоке, предусмотренного стандартом ГОСТ Р 56407-2015 «Бережливое производство. Основные методы и инструменты», как наиболее понятного и последовательного в действиях для российского здравоохранения. В российской базе литературных данных применение данного метода в указанной области медицины детально не описано. В то же время среди зарубежных исследований встречаются работы, в которых отмечены преимущества применения данного метода в системе управления НС [21]. Руководствуясь этим посылом, авторы исследования, применили метод рока-уоке в качестве одного из инструментов в практике управления НС в НИИ КПССЗ.

Заключение

В представленном исследовании проанализировано смысловое содержание основных категорий и обобщены имеющиеся практики в области управления различными НС при оказании лечебно-диагностической помощи, показана целесообразность применения технологий бережливого производства с акцентом на метод рока-уоке как удобного инструмента обеспечения БМД. На его основе возможны разработка и реализация как организационных, так и технических решений. Ценность данного метода для практического здравоохранения видится в обеспечении системного подхода к управлению НС. Положительный опыт применения рока-уоке свидетельствует о его возможной адаптации к деятельности МО любого направления деятельности.

Конфликт интересов

А.Н. Попсуйко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.В. Данильченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Килижекова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Бацина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Карась заявляет об отсутствии конфликта

интересов. Г.В. Артамонова входит в состав редакционной коллегии журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ

КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезни системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (№ госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022).

Информация об авторах

Попсуйко Артем Николаевич, кандидат философских наук старший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5162-0029

Данильченко Яна Владимировна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8308-8308

Килижекова Дарья Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3469-2098

Бащина Екатерина Алексеевна, научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4123-006X

Карась Дмитрий Викторович, кандидат психологических наук научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6506-2769

Артамонова Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор заместитель директора по научной работе, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2279-3307

Вклад авторов в статью

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

Author Information Form

Popsuiko Artem N., PhD in philosophy, Senior Researcher at the Laboratory of Management Technology Modeling, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5162-0029

Danilchenko Yana V., Researcher at the Laboratory of Management Technology Modeling, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8308-8308

Kilizhekova Daria V., Junior Researcher at the Laboratory of Management Technology Modeling, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3469-2098

Batsina Ekaterina A., Researcher at the Laboratory of Management Technology Modeling, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4123-006X

Karas Dmitry V., PhD, Researcher at the Laboratory of Management Technology Modeling, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6506-2769

Artamonova Galina V., PhD, Professor, Deputy Director for Research, Head of the Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2279-3307

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

KiDV – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жукова С.А., Смирнов И.В. Анализ условий и охраны труда работников сферы здравоохранения. Социально-трудовые исследования. 2020; 4 (41): 145-154. doi: 10.34022/2658-3712-2020-41-4-145-154.
2. Артамонова Г.В., Карась Д.В., Крючков Д.В., Данильченко, Я.В. Оригинальная методика оценки рисков деятельности медицинской организации. Результаты апробации. Вестник Росздравнадзора. 2018; 6: 32-39.
3. Озерова Е.И. Управление риском врачебной ошибки. Новая наука: Опыт, традиции, инновации. 2016; 4-1 (77): 128-130.
4. Паккард Д. Путь НР. Как Билл Хьюлетт и я создавали нашу компанию. Санкт-Петербург: Акваринарная книга; 2008. 224 с.
5. Федосюк Р.Н., Ковалева Е.М., Похилько В.И. Основные методы детекции инцидентов с безопасностью пациентов в медицине. Современная стоматология. 2018; 1 (70): 38-42.
6. Sreeramou P. Preventing Mistakes in Health Care. In: Weber S., Snyder A., Kirk L., Reed W., Hardy-Decuir B. editors The Patient and Health Care System: Perspectives on High-Quality Care. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2020. p. 97-108. doi: 10.1007/978-3-030-46567-4_8.
7. Задворная О.Л., Восканян Ю.Э., Шикина И.Б., Борисов К.Н. Социально-экономические аспекты последствий медицинских ошибок в медицинских организациях. МИР (Модернизация. Инновации. Развитие). 2019; 10 (1): 99-113. doi: 10.18184/2079-4665.2019.10.1.99-113.
8. Назаренко А.Г., Клейменова Е.Б., Мартынова М.А., Жуков А.В., Яшина Л.П. Мониторинг триггеров неблагоприятных событий как инструмент управления качеством медицинской помощи. Менеджмент качества в медицине. 2018; 1: 98-104.
9. Лудупова Е.Ю. Врачебные ошибки. Литературный обзор. Вестник Росздравнадзора. 2016; 2: 6-15.
10. Doupi P., Svaar H., Bjorn B., Deilkås E., Nylén U., Rutberg H. Use of the Global Trigger Tool in patient safety improvement efforts: Nordic experiences. Cognition, Technology & Work. 2015; 17: 45-54. doi: 10.1007/s10111-014-0302-2.
11. Иващенко Д.В., Буромская Н.И., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А. Значение метода глобальных триггеров для выявления неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи в педиатрии. Медицинский совет. 2018; 17: 56-65. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-56-65.
12. Чукаева И.И., Назимкин К.Е., Ларина В.Н., Головкин М.Г., Михайлузова М.П. Компьютеризированный мониторинг нежелательных лекарственных реакций в амбулаторной практике. Лечебное дело. 2017; 3: 22-25.
13. Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В. Методические подходы к оценке культуры безопасности в медицинской организации. В мире научных открытий. 2016; 3 (75): 57-71. doi: 10.12731/wsd-2016-3-5.
14. Нигматкулова М.Д., Клейменова Е.Б., Яшина Л.П., Сычев Д.А. Обеспечение преемственности лекарственной терапии с помощью стандартного операционного протокола. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019; 1 (75): 13-17. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.13-17.
15. Nissinboim N., Naveh E. Process standardization and error reduction: A revisit from a choice approach. Safety Science. 2018; 103: 43-50. doi: 10.1016/j.ssci.2017.11.015.
16. Русова В.С. Экономика должна быть экономной или здравоохранение по технологии «ЛИН». Креативная экономика. 2019; 13 (2): 303-310. doi: 10.18334/ce.13.1.39774.
17. Протасова Л.М., Масунов В.Н., Бойков В.А., Деев И.А., Кобякова О.С., Суворова Т.А., Шибалков И.П., Шнайдер Г.В. Опыт внедрения технологий бережливого производства в здравоохранении: обзор лучших практик. Социальные аспекты здоровья населения. 2019; 65 (4): 1. doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-4-1.
18. Куприна И.К., Смирнова Н.В., Бахышов Р.Д. К вопросу о внедрении бережливых технологий в сфере здравоохранения. Вектор экономики. 2020; 8 (50): 19.
19. Метельская А.В., Камынина Н.Н. Развитие концепции «Бережливой поликлиники». Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; 28 (S): 785-790. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-s1-785-790.
20. Веселицкий О.И. Использование метода *poka-yoke* при проектировании и эксплуатации информационных систем и технологий получения государственных услуг в электронном виде. Вестник современных исследований. 2018; 7.1 (22): 222-230.
21. Vinod M., Devadasan S.R., Sunil D.T., Thilak V.M.M. Six Sigma through Poka-Yoke: a navigation through literature arena. The International Journal of Advanced Manufacturing Technology. 2015; 81: 315-327. doi: 10.1007/s00170-015-7217-9.
22. Malega P. Poka-Yoke – solution to human errors in the production process. The International Journal of Business Management and Technology. 2018; 2 (5): 207-213.
23. Khorasani S.T., Feizi R., Tohidi H. The Effect of Poka-Yoke Implementation On Intravenous Medication Error In Hospital Inpatient Pharmacy. Available at: https://www.academia.edu/38684569/The_Effect_of_Poka_Yoke_Implementation_On_Intravenous_Medication_Error_In_Hospital_Inpatient_Pharmacy?auto=citations&from=cover_page (accessed 24.08.2021).
24. Гнатюк О.П. Врачебные ошибки и профессиональные правонарушения. Ответственность медицинских работников и меры предупреждения. Вестник Росздравнадзора. 2016; 2: 16-21.
25. Лесниченко А.М. Врачебная ошибка. Вопросы науки и образования. 2018; 13 (25): 66-78.
26. Садчиков Д.В., Клоктунова Н.А., Касимов, О.В., Зеулина Е.Е., Садчиков Д.Д. Методология понятия и определения врачебной ошибки. Медицинский алфавит. 2018; 4 (38): 45-48.
27. Карсанов А.М., Хестанов А.К., Туаева И.Б., Давыдова О.И., Саламов А.К. Безопасность пациентов как целевой показатель современной медицины. Главный врач юга России. 2018; 2 (60): 10-13.
28. Rao U. Order sets: a poka-yoke for clinical decisions. Available at: <http://surl.li/adsjh>. (accessed 24.08.2021).
29. Carey R.B. What is a quality management system, and why should a microbiologist adopt one? Clinical Microbiology Newsletter. 2018; 40 (22): 183-189. doi: 10.1016/j.clinmicnews.2018.10.004.

REFERENCES

1. Zhukova S.A., Smirnov I.V. Analysis of labor conditions and protection of healthcare workers. *Social'no-trudovye issledovaniya*. 2020; 4 (41): 145-154. doi: 10.34022/2658-3712-2020-41-4-145-154. (In Russian)
2. Artamonova G.V., Karas D.V., Kryuchkov D.V., Danilchenko Y.V. The original method of activity risks assessment in a medical organization. results of testing. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018; 6: 32-39. (In Russian)
3. Ozerova E.I. Upravlenie riskom vrachebnoj oshibki. *Novaja nauka: Opyt, tradicii, innovacii*. 2016; 4-1 (77): 128-130. (In Russian)
4. Pakkard D. Put' HP. Kak Bill Kh'yulett i ya sozdavali nashu kompaniyu. Sankt-Piterburg: Akvamarinovaya kniga; 2008. 224 p. (In Russian)
5. Fedosjuk R.N., Kovaleva E.M., Pohil'ko V.I. Principal methods for patient safety incident detection in medicine. *Sovremennaja stomatologiya*. 2018; 1 (70): 38-42. (In Russian)
6. Sreeramou P. Preventing Mistakes in Health Care. In: Weber S., Snyder A., Kirk L., Reed W., Hardy-Decuir B. editors *The Patient and Health Care System: Perspectives on High-Quality Care*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2020. p. 97-108. doi: 10.1007/978-3-030-46567-4_8.
7. Zadvornaya O.L., Voskanyan Y.E., Shikina I.B., Borisov K.N. Socio-economic aspects of medical errors and their consequences in medical organizations. *MIR (Modernizacija. Innovacii. Razvitie)*. 2019; 10 (1): 99-113. doi: 10.18184/2079-4665.2019.10.1.99-113. (In Russian)
8. Nazarenko A.G., Kleymenova E.B., Martynova M.A., Zhukov A.V., Yashina L.P. Monitoring of triggers of adverse events is one of the tools for managing the quality of healthcare. *Menedzhment kachestva v medicine*. 2018; 1: 98-104. (In Russian)
9. Ludupova E.Y. Medical errors. Literature review. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016; 2: 6-15. (In Russian)
10. Doupi P., Svaar H., Bjorn B., Deilkås E., Nylén U., Rutberg H. Use of the Global Trigger Tool in patient safety improvement efforts: Nordic experiences. *Cognition, Technology & Work*. 2015; 17: 45-54. doi: 10.1007/s10111-014-0302-2.
11. Ivashchenko D.V., Buromskaya N.I., Savchenko L.M., Shevchenko Y. S., Sychev D.A. Global trigger tool value for revealing of unwanted events related to medical care in pediatrics. *Medsitsinskii sovet*. 2018; 17: 56-65. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-56-65. (In Russian)
12. Chukaeva I.I., Nazimkin K.E., Larina V.N., Golovko M.G., Mikhailusova M.P. Computerized monitoring of adverse drug reactions in outpatients. *Lechebnoe delo*. 2017; 3: 22-25. (In Russian)
13. Roytberg G.E., Kondratova N.V. Methodological approach to safety culture assesment in medical organization. *V mire nauchnykh otkrytii*. 2016; 3 (75): 57-71. doi: 10.12731/wsd-2016-3-5. (In Russian)
14. Nigmatkulova M.D., Kleymenova E.B., Yashina L.P., Sychev D.A. Enhancing the continuity of medication therapy with the standard operating protocol. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2019; 1 (75): 13-17. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.13-17. (In Russian)
15. Nissinboim N., Naveh E. Process standardization and error reduction: A revisit from a choice approach. *Safety Science*. 2018; 103: 43-50. doi: 10.1016/j.ssci.2017.11.015.
16. Rusova V.S. The economy should be economical or LEAN health care technology. *Kreativnaya ekonomika*. 2019; 13 (2): 303-310. doi: 10.18334/ce.13.1.39774. (In Russian)
17. Protasova L.M., Masunov V.N., Boikov V.A., Deyev I.A., Kobyakova O.S., Suvorova T.A., Shibalkov I.P., Shnaider G.V. Experience in introducing lean manufacturing into health care: overview of best practices. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2019; 65 (4): 1. doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-4-1 (In Russian)
18. Kuprina I.K., Smirnova N.V., Bakhishov R.D. On the issue of implementing lean technologies in the healthcare sector. *Vektor ekonomiki*. 2020; 8 (50): 19. (In Russian)
19. Metelskaya A.V., Kamynina N.N. Development of the concept of "LEAN POLYCLINICS". *Problemy sotsial'noi gigieny, zdavoohraneniya i istorii meditsiny*. 2020; 28 (S): 785-790. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-s1-785-790. (In Russian)
20. Veselitskii O.I. Ispol'zovanie metoda poka-yoke pri proektirovanii i ekspluatatsii informatsionnykh sistem i tekhnologii polucheniya gosudarstvennykh uslug v elektronnom vide. *Vestnik sovremennykh issledovaniy*. 2018; 7.1 (22): 222-230. (In Russian)
21. Vinod M., Devadasan S.R., Sunil D.T., Thilak V.M.M. Six Sigma through Poka-Yoke: a navigation through literature arena. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*. 2015; 81: 315-327. doi: 10.1007/s00170-015-7217-9.
22. Malega P. Poka-Yoke – solution to human errors in the production process. *The International Journal of Business Management and Technology*. 2018; 2 (5): 207-213.
23. Khorasani S.T., Feizi R., Tohidi H. The Effect of Poka-Yoke Implementation On Intravenous Medication Error In Hospital Inpatient Pharmacy. Available at: https://www.academia.edu/38684569/The_Effect_of_Poka_Yoke_Implementation_On_Intravenous_Medication_Error_In_Hospital_Inpatient_Pharmacy?auto=citations&from=cover_page (accessed 24.08.2021).
24. Gnatyuk O.P. Medical errors and professional misconduct. responsibility of health workers and preventive measures. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016; 2: 16-21. (In Russian)
25. Lesnichenko A.M. Vrachebnaya oshibka. *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2018; 13 (25): 66-78. (In Russian)
26. Sadchikov D.V., Kloktunova N.A., Kasimov O.V., Zeulina E.E., Sadchikov D.D. Methodology of concept and definition of medical error. *Medsitsinskii alfavit*. 2018; 4 (38): 45-48. (In Russian)
27. Karsanov A.M., Khestanov A.K., Tuueva I.B., Davydova O.I., Salamov A.K. Safety of patients as a target index of modern medicine. *Glavnyi vrach yuga Rossii*. 2018; 2 (60): 10-13. (In Russian)
28. Rao U. Order sets: a poka-yoke for clinical decisions. Available at: <http://surl.li/adsjh>. (accessed 24.08.2021).
29. Carey R.B. What is a quality management system, and why should a microbiologist adopt one? *Clinical Microbiology Newsletter*. 2018; 40 (22): 183-189. doi: 10.1016/j.clinmicnews.2018.10.004.

Для цитирования: Попсуйко А.Н., Данильченко Я.В., Килижекова Д.В., Бащина Е.А., Карась Д.В., Артамонова Г.В. Нежелательные события в системе обеспечения безопасности медицинской деятельности: смысловое содержание и инструменты управления. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(3): 177-187. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-177-187

To cite: Popsuyko A.N., Danilchenko Ya.V., Kilizhekova D.V., Batsina E.A., Karas D.V., Artamonova G.V. Adverse events in health and safety management in healthcare: meaning and management tools. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(3): 177-187. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-177-187



ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Д.У. Малаев¹, Н.И. Грачев², Д.А. Редькин¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, 130, Новосибирск, Российская Федерация, 630087; ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1», ул. Алеутская, 57, Владивосток, Российская Федерация, 690091

Основные положения

- Механическая тромбэкстракция – «золотой стандарт» лечения пациентов с окклюзией крупных церебральных артерий. Значительный вклад в развитие и внедрение в клиническую практику механической тромбэкстракции внесли пять рандомизированных исследований, проведенных в 2015 г. Исследования DAWN и DEFUSE 3 открыли новое понимание патофизиологии ишемического инсульта и расширения терапевтического окна.

Резюме

Инсульт – одна из главных причин смертности и инвалидизации населения во всем мире. Общая стратегия терапевтических мер при ишемическом инсульте направлена на восстановление кровотока в ишемизированные отделы головного мозга. С 1996 г. внутривенная тромболитическая терапия была первой линией лечения больных ишемическим инсультом. Однако с 2015 г. на основании результатов пяти рандомизированных исследований «золотым стандартом» лечения пациентов с окклюзией крупных церебральных артерий стала эндоваскулярная механическая тромбэкстракция. Исследования DAWN и DEFUSE 3 способствовали новому пониманию патофизиологии ишемического инсульта со сменой парадигмы «время – мозг» на «коллатерали – мозг». В данной статье проанализированы этапы развития эндоваскулярных устройств, современные техники механической тромбэкстракции, а также возможные направления дальнейшего исследования эндоваскулярных методов лечения ишемического инсульта.

Ключевые слова Ишемический инсульт • Механическая тромбэкстракция • Стент-ретриверы

Поступила в редакцию: 17.04.2022; поступила после доработки: 13.05.2022; принята к печати: 03.06.2022

ENDOVASCULAR TREATMENTS FOR ISCHEMIC STROKE

D.U. Malaev¹, N.I. Grachev², D.A. Redkin¹

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”, 130, St. Nemirovich-Danchenko, Novosibirsk, Russian Federation, 630087; ² State Budgetary Healthcare Institution “Primorsk Regional Clinical Hospital № 1”, 57, Aleutskaya St., Vladivostok, Russian Federation, 690091

Highlights

- Mechanical thrombectomy is the “gold standard” treatment of patients with large-vessel occlusions. Five randomized trials conducted in 2015 made a significant contribution to the development and introduction of mechanical thrombectomy into clinical practice. The DAWN and DEFUSE-3 trials have provided new insights into the pathophysiology of ischemic stroke and ensured the advancement in the therapeutic field.

Abstract

Stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. The general strategy for the treatment of ischemic stroke is aimed at restoring blood flow to the ischemic regions of the brain. Intravenous thrombolysis has been the treatment for acute ischemic stroke since 1996. However, since 2015, as a result of 5 randomized trials, endovascular mechanical thrombectomy has become the gold standard for the treatment of patients with large cerebral artery occlusion. The DAWN

and DEFUSE 3 trials have provided new insights into the pathophysiology of ischemic stroke, shifting the paradigm from “time = brain” to “collaterals = brain”. In this article, the authors will consider development of endovascular devices, modern mechanical thrombectomy techniques, and directions for further research of endovascular treatment for ischemic stroke.

Keywords Ischemic stroke • Mechanical thrombectomy • Stent-retrievers

Received: 17.04.2022; received in revised form: 13.05.2022; accepted: 03.06.2022

Список сокращений

ВТТ – внутривенная тромболитическая терапия ДИ – доверительный интервал
ОШ – отношение шансов

Введение

Инсульт занимает второе место среди причин смертности в мире, уступая ишемической болезни сердца. Ежегодно инсульт переносят около 33 млн человек, из них около 2,8 млн умирают [1]. Общая стратегия терапевтических мер при ишемическом инсульте направлена на восстановление кровотока в окклюзированные артерии головного мозга.

Патогенетическое лечение ишемического инсульта начало развиваться с середины 1990-х гг. Первым доказанным и эффективным методом лечения острого ишемического инсульта была внутривенная тромболитическая терапия (ВТТ) тканевым активатором плазминогена [2, 3]. Однако значительная часть пациентов с острым ишемическим инсультом, прибывавшая в больницы за рамками терапевтического окна, а также низкая эффективность при окклюзии крупных церебральных артерий и большое количество противопоказаний способствовали развитию эндоваскулярных направлений лечения ишемического инсульта.

Первым эндоваскулярным методом лечения был селективный интраартериальный тромболитизис, при котором введение фибринолитика осуществляли непосредственно в окклюзированную артерию [4, 5]. Интраартериальный тромболитизис имеет несколько теоретических преимуществ над ВТТ. Например, с помощью эндоваскулярных катетеров фибринолитический агент может быть доставлен и введен непосредственно в тромб. Это позволяет меньшей дозе фибринолитического агента достичь более высокой, чем при системном введении, локальной концентрации и провести более полную реканализацию с меньшими суммарными дозами фибринолитика, что теоретически снижает частоту осложнений от системного воздействия препарата, в том числе внутричерепного кровоизлияния. Доказательная база интраартериального тромболитизиса основана на результатах исследований PROACT [4], PROACT II [6] и MELT [5], в которых показана высокая частота реканализации в группе интраартериального тром-

болитизиса по сравнению с плацебо (гепарин и физраствор). Однако также в данной группе выявлена более высокая частота симптомных геморрагических трансформаций; смертность в исследуемых группах не отличалась. Методика не получила дальнейшего развития, и на сегодняшний день интраартериальное введение тромболитика применяют off-label.

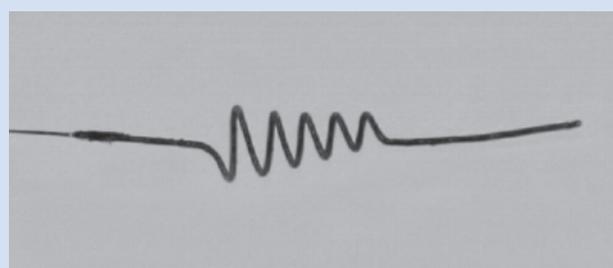
В статье представлен обзор эндоваскулярных устройств, современных техник механической тромбэкстракции, а также описаны возможные направления развития эндоваскулярных методов лечения ишемического инсульта.

Эволюция механической тромбэкстракции

Эндоваскулярная механическая тромбэкстракция имеет несколько преимуществ по сравнению с тромболитическими средствами, в том числе обладает более высокой частотой реканализации окклюзий крупных артерий, меньшим риском тромболитического кровоизлияния и более длительным терапевтическим окном.

Устройство для механической тромбэкстракции первого поколения

Первым утвержденным FDA устройством для механической тромбэкстракции при остром ишемическом инсульте был ретривер MERCI (Concentric Medical Inc., США) – разработанный в форме штопора и состоящий из гибкой нитиноловой проволоки с пятью спиральными петлями (рисунок).



Первый одобренный FDA ретривер MERCI
The first FDA-approved MERCI retriever

Тромбэкстракцию проводили так же, как и современную классическую стент-ретриверную тромбэкстракцию: раздутие баллонного гайд-катетера проксимальнее окклюзии, проведение ретривера в тело тромба и удаление ретривера вместе с тромбом в просвет катетера под активной аспирацией из последней.

MERCI было многоцентровым проспективным когортным исследованием по изучению безопасности и эффективности ретривера MERCI в сравнении с контрольной группой (гепарин и физраствор) исследования PROACT II в качестве исторического контроля [6]. В MERCI включали пациентов с противопоказанием к ВТТ в течение 8 ч от начала симптомов. Средняя продолжительность процедуры составила 2,1 ч [7]. Частота реканализации (TIMI 2–3) была значительно выше, чем в контрольной группе PROACT II (46 против 18% соответственно, $p < 0,0001$), но ниже, чем в группе интраартериального тромболитического лечения в PROACT II [6]. Общий показатель достижения больными хорошего неврологического результата (оценка по шкале mRS ≤ 2 баллов) в течение 90 дней был сопоставим с показателем контрольной группы (гепарин и физраствор) (23 против 25% соответственно, $p > 0,999$). Однако в отличие от предыдущих исследований частота смертности была выше (44%). Хороший неврологический результат (46 против 10%, $p < 0,0001$) и низкая частота смертности (32% против 54%, $p = 0,01$) чаще зарегистрированы у пациентов с успешной реканализацией по сравнению с безуспешной [7].

По результатам исследования Multi-MERCI Trial [8] также не удалось доказать преимущество ретривера MERCI в сравнении с тромболитической терапией.

Тромбоаспирация

Penumbra стала первой системой для удаления тромба из просвета сосуда путем механической аспирации. В 2009 г. проведено пилотное исследование Penumbra Pivotal Stroke System Trial [9], включавшее 125 пациентов с противопоказанием к ВТТ или безуспешной ВТТ в течение 8 часов от начала симптомов. Успешная реваскуляризация (TIMI 2–3) достигнута у 82% больных. Хороший неврологический результат (mRS ≤ 2) отмечен у 25% пациентов. Однако, несмотря на высокий процент успешной реканализации (82%) по сравнению с предыдущими исследованиями (Multi-Merici [8] – 55%, PROACT II [6] – 66%), хороший неврологический результат был сопоставим или даже ниже (Multi-Merici – 36%, PROACT II – 40%), чем в проведенных ранее работах [9].

Устройства для механической тромбэкстракции нового поколения: стент-ретриверы

Первые эндovasкулярные устройства для ле-

чения ишемического инсульта способствовали лучшему пониманию патофизиологии инсульта и совершенствованию технологии. В дальнейшем внедрены многочисленные устройства различных форм и размеров, физических свойств, используемые при разных методах реваскуляризации.

Концентрический ретривер MERCI и аспирационная система Penumbra зачастую демонстрировали низкую частоту реканализации в рутинной клинической практике. Ригидность этих устройств сказывалась на удобстве доставки, что вызывало обеспокоенность с точки зрения безопасности. Тем не менее в течение некоторого времени указанные системы оставались основными методами при остром ишемическом инсульте.

В качестве эндovasкулярной реваскуляризации при остром ишемическом инсульте также пытались использовать баллонную ангиопластику со стентированием и без стентирования – по аналогии с эндovasкулярной реваскуляризацией при инфаркте миокарда. Первоначально при реваскуляризации применяли баллонмонтируемые стенты. Недостатком таких стентов были выбор размера стента при отсутствии адекватной оценки диаметра сосуда, а также возможные риски диссекции или разрыва в результате баллонной дилатации. Кроме того, недостаточная доставляемость и толкабельность в извитых церебральных артериях делали стенты менее эффективными.

Следующим этапом стало внедрение самораскрывающихся стентов. Такие стенты изначально использовали для лечения церебральных аневризм и интракраниальных стенозов. В исследовании SARIS [10] (2009 г., $n = 20$) оценены безопасность и эффективность самораскрывающихся стентов Wingspan (Boston Scientific, США) и Enterprise (Cordis, США) у пациентов с ишемическим инсультом в острейшем периоде. Успешная реканализация достигнута у всех больных, хороший неврологический результат (mRS 0–3) – у 60%. Однако методика не получила широкого распространения из-за риска тромбоза, рестеноза стентов, а также необходимости двойной дезагрегантной терапии, что ограничивало ее применение в острейшем периоде ишемического инсульта.

С применением стент-ретриверов удалось использовать преимущество стентовых технологий, включая быструю доставку и быстрое восстановление кровотока, и избежать недостатков от армирования сосуда. Стент-ретриверы изготавливают из сплава никель-титана (нитинол), основным свойством которого является сверхэластичность. Сверхэластичность нитинола возможна благодаря фазовым преобразованиям, которые происходят в кристаллической структуре, вызванной напряжением, что позволяет материалу менять форму во время напряжения и восстанавливать ее при снятии

напряжения [11]. Кроме того, такая фазовая трансформация может быть термически индуцирована, что известно как эффект памяти формы [11]. Указанные свойства позволяют стент-ретриверам проходить через небольшой микрокатетер и при этом раскрываться до первоначальной формы, которая во много раз больше по диаметру, чем система доставки.

В совокупности указанные свойства формируют оптимальную систему для безопасной и эффективной тромбэкстракции. При классической тромбэкстракции с помощью стент-ретривера микрокатетер с микропроводником сначала заводят за область окклюзии. Удаляют микропроводник, и через микрокатетер стент-ретривер доставляют в тромб. Благодаря термическому воздействию стент-ретривер пытается вернуть первоначальную форму и по мере расширения все больше прорезывает и захватывает тромб. Большинство производителей рекомендуют подождать 3–5 минут для полного расправления стент-ретривера. Затем под активной аспирацией тромб, фиксированный к стент-ретриверу, удаляют из просвета сосуда.

Solitaire FR (ev3, США) был первым одобренным FDA и наиболее изученным стент-ретривером. Мультицентровое проспективное исследование Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy (SWIFT) ($n = 113$) включало оценку безопасности и эффективности новой платформы по сравнению с ретривером MERCI [12]. Согласно полученным результатам, Solitaire FR лидировал в сравнении с ретривером MERCI по частоте успешной реканализации (TIMI 2–3) (83 против 48%, $p = 0,0002$), достижения хорошего неврологического статуса ($mRS \leq 2$) (58 против 33%, $p = 0,02$), а также частоте смертности (17 против 38% соответственно, $p = 0,02$) [12].

Авторы исследования Thrombectomy Revascularization of Large Vessel Occlusions in Acute Ischemic Stroke (TREVO2) [13] сравнили применение стент-ретривера TREVO (Concentric Medical Inc., США) и ретривера MERCI у пациентов с острым ишемическим инсультом в течение 8 ч от начала симптомов. Успешная ревакуляризация (TIMI 2–3) чаще отмечена в группе TREVO (86 против 60%; отношение шансов (ОШ) 4,22, 95% доверительный интервал (ДИ) $1 \times 92 - 9 \times 69$, $p < 0,0001$). Частота процедурных осложнений между группами не различалась (15 против 23% соответственно, $p = 0,1826$).

Таким образом, исследования SWIFT и TREVO2 показали высокую частоту успешной ревакуляризации и лучшие функциональные результаты. В 2012 г. FDA одобрило оба устройства (Solitaire FR, Trevo) для механической тромбэкстракции при остром ишемическом инсульте. Однако дальнейшие работы – IMS III [14], SYNTHESIS [15] и MR RESCUE [16] – не смогли подтвердить ожидаемое преимущество эндоваскулярной техники по сравнению со стандартной ВТТ.

Ключевые исследования механической тромбэкстракции

В 2015 г. сразу пять рандомизированных исследований (MR CLEAN [17], ESCAPE [18], SWIFT PRIME [19], EXTEND-IA [20] и REVASCAT [21]) продемонстрировали преимущество механической тромбэкстракции над стандартной ВТТ у больных острым ишемическим инсультом.

MR CLEAN [17] – многоцентровое рандомизированное исследование интраартериальных методов лечения острого ишемического инсульта в сравнении со стандартной ВТТ. Под интраартериальными понимали все существующие на тот момент методики (интраартериальный тромболизис с использованием урокиназы, ретривер MERCI, аспирационная система Penumbra, ультразвуковая фрагментация тромба и стент-ретриверы). Однако, несмотря на заявленное обилие способов интраартериального лечения, большинству пациентов (81,5%, 190/233) выполнена стент-ретриверная тромбэкстракция. В исследование вошли 500 лиц с острым ишемическим инсультом в течение 6 ч от начала симптомов. В результате 90-дневного контроля определено существенное преимущество в достижении хорошего неврологического результата ($mRS 0-2$) в группе эндоваскулярного лечения (32,6 против 19,1%; ОШ 2,05, 95% ДИ 1,36–3,09), но без разницы в смертности или симптоматической геморрагической трансформации.

В исследовании ESCAPE [18] ($n = 316$) сравнивали эндоваскулярный метод со стандартной терапией пациентов с острым ишемическим инсультом и показателем по шкале NIHSS > 5 . В исследовании было разрешено использовать все эндоваскулярные методы, однако основное внимание уделено стент-ретриверной тромбэкстракции. Особенностью работы была возможность включать больных до 12 ч от начала возникновения симптомов. Результаты исследования подтвердили предыдущие данные (MR CLEAN): преимущество в частоте хорошей неврологической функции ($mRS 0-2$) (53 против 29%, $p < 0,001$) и уровне смертности (10 против 19% соответственно, $p = 0,04$) зарегистрировано в группе эндоваскулярного вмешательства. Частота геморрагической трансформации в группах не отличалась (3,6 против 2,7% соответственно, $p = 0,75$).

Авторы исследования SWIFT PRIME [19] проанализировали результаты имплантации стент-ретривера Solitaire и ВТТ в сравнении с только ВТТ у пациентов с умеренным/тяжелым инсультом ($NIHSS \geq 8$) и окклюзией крупных церебральных артерий в течение 6 ч от начала симптомов ($n = 196$). Показано преимущество стент-ретриверной тромбэкстракции в сочетании с ВТТ по сравнению с только ВТТ. Лучший трехмесячный неврологический результат ($mRS 0-2$) зарегистрирован в группе эндоваскулярной методики (60 против 35%, $p < 0,001$),

без значимой разницы по частоте смертности и геморрагической трансформации.

В исследовании EXTEND-IA [20] приняли участие 14 центров Австралии и Новой Зеландии. Как и в исследовании SWIFT PRIME, целью была оценка эффективности и безопасности механической тромбэкстракции при помощи стент-ретривера Solitaire в сочетании с ВТТ против только ВТТ. Особенностью исследования стало обязательное использование перфузионной томографии головного мозга в послеоперационном этапе как части первичной конечной точки. Из-за эффективности тестируемой методики исследование прекращено после набора 70 пациентов. Частота реперфузии спустя сутки от начала лечения была значительно выше в группе эндоваскулярной методики (100 против 37%, $p < 0,001$). Аналогично улучшение неврологической функции и достижение функциональной независимости чаще достигнуты в группе механической тромбэкстракции (71 против 40%, $p = 0,01$). Различий в смертности и геморрагической трансформации не отмечено.

Из-за опубликованных результатов приведенных выше четырех исследований, исследование REVASCAT [21] также остановлено на этапе набора. Набор пациентов проходил в четырех центрах Каталонии (Испания). Всего в исследование успели включить 206 пациентов с острым ишемическим инсультом и NIHSS >6 . Целью исследования была проверка гипотезы superiority механической тромбэкстракции с использованием стент-ретривера Solitaire (с или без ВТТ) по сравнению со стандартной терапией (с или без ВТТ). В дополнение к результатам вышеперечисленных исследований в группе механической тромбэкстракции частота восстановления неврологической функции (mRS 0–2) была также выше, чем при стандартной терапии (43,7 против 28,2%; ОШ 2,1, 95% ДИ, 1,1–4,0).

Метаанализ HERMES, включавший пять вышеприведенных исследований [22], опубликован в феврале 2016 г. Сводный анализ данных 1 287 больных (634 группы механической тромбэкстракции и 653 контрольной группы) показал, что эндоваскулярная методика способствует статистически значимо большему снижению частоты неврологической дисфункции через 90 дней по сравнению с контрольной группой (стандартная терапия с или без ВТТ) (ОШ 2,49, 95% ДИ 1,76–3,53). По смертности и геморрагической трансформации разницы между группами не отмечено. Также исследователи установили связь между задержкой времени и результатом лечения: вероятность функциональной независимости (mRS 0–2) выявлена у 64% пациентов с реперфузией в течение 3 ч по сравнению с 46% больных с реваскуляризацией в течение 8 ч ($p < 0,05$).

За последние несколько лет отмечено смещение парадигмы «время – мозг» на «коллатерали – мозг» [23].

Как показывают исследования [24], объем пенумбры в значительной степени зависит от развития коллатералей. Большинство ранних исследований ограничены терапевтическим окном в 6 часов как границей эффективности механической тромбэкстракции. Однако в более поздних исследованиях авторы придерживаются более физиологичного подхода, согласно которому показанием к операции также служит оценка отношения зоны пенумбры к зоне инфаркта по данным перфузионной томографии [24].

Благодаря использованию усовершенствованных устройств визуализации, результаты двух исследований, DAWN [25] и DEFUSE 3 [26], опубликованных 2018 г., показали преимущества механической тромбэкстракции за пределами терапевтического окна (6 часов). В исследование DAWN [25] включены пациенты с окклюзией внутренней сонной артерии или M1-, M2-сегментов средней мозговой артерии в интервале 6–24 ч от начала симптомов, которые имели несоответствие между тяжестью клинической картины и объемом инфаркта. Критериями несоответствия были: 1) возраст >80 лет, NIHSS ≥ 10 и объем инфаркта <21 мл; 2) возраст <80 лет, NIHSS >10 и объем инфаркта <31 мл; 3) возраст <80 лет, NIHSS >20 и объем инфаркта 31–51 мл. Объем инфаркта оценивали с помощью диффузионно-взвешенной МРТ или КТ-перфузии с использованием автоматического программного обеспечения RAPID. По результатам исследования, частота функциональной независимости (mRS 0–2) при 90-дневном периоде наблюдения была значимо выше в группе механической тромбэкстракции (49 против 13%, скорректированная разница – 33; 95% ДИ 24–44). Частота геморрагических осложнений и смертности в группах не различалась.

Исследование DEFUSE 3 [26] имело менее строгие критерии визуализации – в него вошли пациенты с окклюзией внутренней сонной артерии или средней мозговой артерии, объемом инфаркта <70 мл и отношением зоны пенумбры к зоне инфаркта $>1,8$. Так, пациенты в группе механической тромбэкстракции имели более благоприятный прогноз через 3 мес. после тромбэкстракции, чем лица, получившие стандартную терапию острым ишемическим инсультом. В группе механической тромбэкстракции смертность составила 14%, в группе стандартной терапии – 26% ($p = 0,05$).

Тем не менее время до сих пор остается определяющим фактором результата механической тромбэкстракции, при этом часть пациентов с развитыми коллатералами могут выдержать ишемию дольше, чем другие. В последних международных рекомендациях по введению больных острым ишемическим инсультом АНА/ASA [27] и ESO [28], показания к применению механической тромбэкстракции вне терапевтического окна (6 ч) расширены до 16–24 ч – при наличии критериев согласно исследованиям DAWN и DEFUSE.

Техники тромбэкстракции

Современные методы тромбэкстракции можно разделить на три основные группы: 1) стент-ретриверная тромбэкстракция, 2) аспирационная методика и 3) комбинированные методы.

Стент-ретриверная тромбэкстракция является наиболее распространенным методом эндоваскулярного лечения острого ишемического инсульта. Все исследования 2015 г. с положительными результатами проведены с использованием именно этой техники [17–21]. Основной принцип стент-ретриверной тромбэкстракции заключается в доставке устройства в тело тромба через микрокатетер, раскрытии стент-ретривера и удалении фиксированного тромба из просвета сосуда под активной аспирацией.

Аспирационная методика – относительно простая техника, которая подразумевает доставку аспирационного катетера с максимально возможным диаметром к проксимальной части тромба и удаление путем всасывания тромба при помощи шприцов VacLock или вакуумного насоса. На сегодняшний день доступны большие аспирационные катетеры с чрезвычайно сложной конструкцией, которые обеспечивают безопасную навигацию в церебральных артериях [29, 30]. Последние рандомизированные исследования по сравнению аспирационной техники со стент-ретриверной тромбэкстракцией показали сопоставимые результаты как по частоте реканализации [31], так и восстановления неврологической дисфункции [32]. Основными преимуществами аспирационной техники служат относительная простота процедуры, снижение затрат и быстрота реканализации.

При установке стент-ретривера в тело тромба доступно множество вариантов извлечения устройства, включая комбинированные методики с использованием аспирационного катетера. Техника Solumbra [33] стала одним из первых комбинированных способов, название которого произошло от наименований стент-ретривера Solitaire и аспирационной системы Penumbra. При Solumbra после раскрытия стент-ретривера аспирационный катетер проводят к проксимальному краю тромба, а затем под активной аспирацией стент-ретривер полностью заводят в катетер. К недостатком такой техники относят высокий риск дистальной эмболии в результате заведения стент-ретривера в аспирационный катетер. Альтернативная методика – Aspiration-Retriever Technique for Stroke (ARTS) [34] – подразумевает проведение аспирационного катетера в тело тромба до возникновения сопротивления, что, таким образом, сжимает тромб между аспирационным катетером и стент-ретривером. Затем всю систему удаляют под продолжающейся аспирацией. Другой ключевой особенностью метода являются использование баллонного гайд-катетера для перекрытия кровотока и удаление микрокатетера после

установки стент-ретривера для увеличения просвета и, соответственно, аспирационной мощности [35].

В технике SAVE стент-ретривер развертывают немного за тромбом с помощью только проксимального 1/3 стент-ретривера [36]. Затем аспирационный катетер продвигают к проксимальной части тромба и начинают аспирацию. На следующем этапе стент-ретривер слегка подтягивают назад, в то время как аспирационный катетер медленно продвигается до достижения клина положения. Затем всю систему медленно удаляют в проводниковый катетер.

Направления дальнейших исследований

Механическая тромбэкстракция значительно улучшила прогноз пациентов с острым ишемическим инсультом, и в настоящее время широко используется во всем мире [37]. Однако только 46% пациентов, которым проведена механическая тромбэкстракция, достигли функциональной независимости в течение 90 дней, из них около 15% умерли [37]. Для дальнейшего улучшения результатов лечения больных острым ишемическим инсультом, вероятно, необходимы вспомогательные нейропротективные стратегии.

Терапевтическая гипотермия – один из обнадёживающих методов нейропротекции [38]. Эффект гипотермии является мультимеханистическим: воздействует на огромный каскад метаболических и молекулярных механизмов гибели клеток, включая подавление свободного радикального производства, ограничение воспалительных медиаторов, модифицирование индукционного притока кальция, опосредованного ишемией, и уменьшение разрыва гематоэнцефалического барьера [38, 39]. С появлением эндоваскулярных технологий стало возможным использование терапевтической гипотермии непосредственно в зоне ишемии перед и/или после механической тромбэкстракции. Результаты небольших пилотных исследований [40–42] по изучению сочетанного применения селективной гипотермии и механической тромбэкстракции показали возможность безопасного использования охлажденного 0,9% физраствора у пациентов с острым ишемическим инсультом. Метод подразумевает введение охлажденного физраствора через микрокатетер дистальнее тромба, затем повторное введения охлажденного раствора после тромбэкстракции. Процедура приводит к задержке вмешательства [42]. Однако методика селективной гипотермии при остром ишемическом инсульте пока находится на стадии изучения – требуются крупные исследования для подтверждения эффективности и безопасности метода.

Необходимо отметить значительный потенциал мультимодальной инсультной терапии, а именно сочетание тромбэкстракции с другими местными методами лечения, которые могут способствовать улучшению клинического результата. Внутриартериальные препараты, уже используемые в нейроинтервенционной

хирургии, могут иметь нейропротективные свойства и потенциально уменьшать дальнейшее повреждение головного мозга [43]. Недавно завершено первое рандомизированное клиническое исследование по изучению сочетанного использования нейропротекторов и механической тромбэкстракции [44]. Более тысячи пациентов получали плацебо или неринетид до механической тромбэкстракции. Несмотря на то что исследование не достигло основной конечной точки, а именно хорошего функционального восстановления через 90 дней, анализ подгрупп показал пользу у больных, которые получили неринетид без внутривенного тромболитика, что свидетельствует о взаимодействии неринетида и алтеплазы, при котором плазмин расщепляет аминокислотные последовательности неринетида. Возможно, использование неринетида в сочетании с механической тромбэкстракцией и без ВТТ покажет лучшие результаты. Также за последние десятилетия многочисленные нейропротек-

торы продемонстрировали многообещающие результаты в доклинических исследованиях. Однако клинический результат таких препаратов, как цитиколин [45], церебролизин [46] и блокаторы кальциевых каналов [47], не подтвержден. С развитием эндovasкулярных технологий лечения инсульта и появлением возможности селективной доставки препаратов прямо в ишемизированную ткань открывается значительная область для дальнейших исследований в данном направлении.

Конфликт интересов

Д.У. Малаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.И. Грачев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Редькин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Малаев Дастан Урматович, врач по рентгенэндovasкулярным диагностике и лечению государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6032-788X

Грачев Никита Игоревич, кандидат медицинских наук врач по рентгенэндovasкулярным диагностике и лечению государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6100-3625

Редькин Дмитрий Анатольевич, врач по рентгенэндovasкулярным диагностике и лечению государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7796-8405

Author Information Form

Malaev Dastan U., Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment at the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6032-788X

Grachev Nikita I., PhD, Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment at the State Budgetary Healthcare Institution “Primorsk Regional Clinical Hospital № 1”, Vladivostok, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6100-3625

Redkin Dmitry A., Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment at the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7796-8405

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R., Mensah G.A., Connor M., Bennett D.A., Moran A.E., Sacco R.L., Anderson L., Truelsen T., O'Donnell M., Venketasubramanian N., Barker-Collo S., Lawes C.M., Wang W., Shinohara Y., Witt E., Ezzati M., Naghavi M., Murray C.; Global Burden of Diseases, Injuries, and

Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4.

2. Paciaroni M., Balucani C., Agnelli G., Caso V., Silvestrelli G.,

Grotta J.C., Demchuk A.M., Sohn S.I., Orlandi G., Leys D. et al. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: the ICARO study. *Stroke*. 2012;43(1):125-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.630624.

3. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Dávalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.

4. G. J. Del Zoppo, R. T. Higashida, A. J. Furlan, M. S. Pessin, H. A. Rowley, and M. Gent, PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1998;29(1):4-11. doi: 10.1161/01.str.29.1.4.

5. Ogawa A., Mori E., Minematsu K., Taki W., Takahashi A., Nemoto S., Miyamoto S., Sasaki M., Inoue T.; MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007;38(10):2633-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488551.

6. Tirschwell D. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA*. 2000;283(16):2103; author reply 2103-4. Comment on: Furlan A., Higashida R., Wechsler L., Gent M., Rowley H., Kase C., Pessin M., Ahuja A., Callahan F., Clark W.M., Silver F., Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Polypeptide in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999;282(21):2003-11. doi: 10.1001/jama.282.21.2003

7. Smith W.S., Sung G., Starkman S., Saver J.L., Kidwell C.S., Gobin Y.P., Lutsep H.L., Nesbit G.M., Grobelny T., Rymer M.M., Silverman I.E., Higashida R.T., Budzik R.F., Marks M.P.; MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1432-8. doi: 10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d.

8. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP, Multi MERCI Investigators, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39(4):1205-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497115.

9. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009;40(8):2761-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.544957.

10. Levy E.I., Siddiqui A.H., Crumlish A., Snyder K.V., Hauck E.F., Fiorella D.J., Hopkins L.N., Mocco J. First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke). *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3552-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561274.

11. Kühn A.L., Vardar Z., Kraitem A., King R.M., Anagnostakou V., Puri A.S., Gounis M.J. Biomechanics and hemodynamics of stent-retrievers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(12):2350-2365. doi: 10.1177/0271678X20916002.

12. Saver J.L., Jahan R., Levy E.I., Jovin T.G., Baxter B., Nogueira R.G., Clark W., Budzik R., Zaidat O.O.; SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1241-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1.

13. Nogueira R.G., Lutsep H.L., Gupta R., Jovin T.G., Albers G.W., Walker G.A., Liebeskind D.S., Smith W.S.; TREVO2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231-40. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9.

14. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M., Yeatts S.D., Khatri P., Hill M.D., Jauch E.C., Jovin T.G., Yan B., Silver F.L. et al.; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.

15. Ciccone A., Valvassori L., Nichelatti M., Sgoifo A., Ponzio M., Sterzi R., Boccardi E.; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904-13. doi: 10.1056/NEJMoa1213701

16. Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J., Alger J.R., Nenov V., Ajani Z., Feng L., Meyer B.C., Olson S., Schwamm L.H., Yoo A.J., Marshall R.S., Meyers P.M., Yavagal D.R., Wintermark M., Guzy J., Starkman S., Saver J.L.; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914-23. doi: 10.1056/NEJMoa1212793.

17. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D., van den Berg L.A., Lingsma H.F., Yoo A.J., Schonewille W.J., Vos J.A., Nederkoorn P.J., Wermer M.J., van Walderveen M.A. et al.; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.

18. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., Eesa M., Rempel J.L., Thornton J., Roy D., Jovin T.G., Willinsky R.A., Sapkota B.L. et al.; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.

19. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A., Diener H.C., Levy E.I., Pereira V.M., Albers G.W., Cognard C., Cohen D.J., Hacke W. et al.; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.

20. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J., Dewey H.M., Churilov L., Yassi N., Yan B., Dowling R.J., Parsons M.W., Oxley T.J. et al.; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.

21. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E., de Miquel M.A., Molina C.A., Rovira A., San Román L., Serena J., Abilleira S., Ribó M., Millán M., Urra X., Cardona P., López-Cancio E., Tomasello A., Castaño C., Blasco J., Aja L., Dorado L., Quesada H., Rubiera M., Hernandez-Pérez M., Goyal M., Demchuk A.M., von Kummer R., Gallofré M., Dávalos A.; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.

22. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H., Dippel D.W., Mitchell P.J., Demchuk A.M., Dávalos A., Majoie C.B., van der Lugt A., de Miquel M.A. et al.; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.

23. Puig J., Shankar J., Liebeskind D., Terceño M., Nael K., Demchuk A.M., Menon B., Dowlatshahi D., Leiva-Salinas C., Wintermark M., Thomalla G., Silva Y., Serena J., Pedraza S., Essig M. From "Time is Brain" to "Imaging is Brain": A Paradigm Shift in the Management of Acute Ischemic Stroke. *J Neuroimaging*. 2020;30(5):562-571. doi: 10.1111/jon.12693.

24. Jovin T.G., Liebeskind D.S., Gupta R., Rymer M., Rai A., Zaidat O.O., Abou-Chebl A., Baxter B., Levy E.I., Barreto A., Nogueira R.G. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke*. 2011;42(8):2206-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.604223.

25. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Budzik R.F., Bhuvra P., Yavagal D.R., Ribo M., Cognard C., Hanel R.A. et al.; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.

26. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S., Christensen S., Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S., McTaggart R.A., Torbey M.T., Kim-Tenser M., Leslie-Mazwi T. et al.; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.

27. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018

Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.

28. Turc G., Bhogal P., Fischer U., Khatri P., Lobotesis K., Mazighi M., Schellinger P.D., Toni D., de Vries J., White P., Fiehler J. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019;4(1):6-12. doi: 10.1177/2396987319832140.

29. Schramm P., Navia P., Papa R., Zamarró J., Tomasello A., Weber W., Fiehler J., Michel P., Pereira V.M., Krings T., Gralla J., Santalucia P., Pierot L., Lo T.H. ADAPT technique with ACE68 and ACE64 reperfusion catheters in ischemic stroke treatment: results from the PROMISE study. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(3):226-231. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014122.

30. Stampfl S., Kabbasch C., Müller M., Mpotsaris A., Brockmann M., Liebig T., Wiesmann M., Bendszus M., Möhlenbruch M.A. Initial experience with a new distal intermediate and aspiration catheter in the treatment of acute ischemic stroke: clinical safety and efficacy. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(7):714-8. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-011801.

31. Lapergue B., Blanc R., Gory B., Labreuche J., Duhamel A., Marnat G., Saleme S., Costalat V., Bracad S., Desal H., Mazighi M., Consoli A., Piotin M.; ASTER Trial Investigators. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(5):443-452. doi: 10.1001/jama.2017.9644.

32. Turk A.S. 3rd, Siddiqui A., Fifi J.T., De Leacy R.A., Fiorella D.J., Gu E., Levy E.I., Snyder K.V., Hanel R.A., Aghaebrahim A., Woodward B.K., Hixson H.R., Chaudry M.I., Spiotta A.M., Rai A.T., Frei D., Almandoz J.E.D., Kelly M., Arthur A., Baxter B., English J., Linfante I., Fargen K.M., Mocco J. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10175):998-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30297-1.

33. Delgado Almandoz J.E., Kayan Y., Young M.L., Fease J.L., Scholz J.M., Milner A.M., Hehr T.H., Roohani P., Mulder M., Tarrel R.M. Comparison of clinical outcomes in patients with acute ischemic strokes treated with mechanical thrombectomy using either Solubra or ADAPT techniques. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(11):1123-1128. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012122.

34. Massari F., Henninger N., Lozano J.D., Patel A., Kuhn A.L., Howk M., Perras M., Brooks C., Gounis M.J., Kan P., Wakhloo A.K., Puri A.S. ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): Initial clinical experience. *Interv Neuroradiol*. 2016;22(3):325-32. doi: 10.1177/1591019916632369.

35. Nikoubashman O., Alt J.P., Nikoubashman A., Büsen M., Heringer S., Brockmann C., Brockmann M.A., Müller M., Reich A., Wiesmann M. Optimizing endovascular stroke treatment: removing the microcatheter before clot retrieval with stent-retrievers increases aspiration flow. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(5):459-462. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012319.

36. Maus V., Behme D., Kabbasch C., Borggrefe J., Tsogkas I., Nikoubashman O., Wiesmann M., Knauth M., Mpotsaris A., Psychogios M.N. Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE. *Clin Neuroradiol*. 2018;28(3):327-338. doi: 10.1007/s00062-017-0566-z.

37. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H., Dippel D.W., Mitchell P.J., Demchuk A.M., Dávalos A., Majoie C.B., van der Lugt A., de Miquel M.A., Donnan G.A. et al.; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.

38. Kurisu K., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology*. 2018;134(Pt B):302-309. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.025.

39. Patel R.A.G., McMullen P.W. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59(6):542-548. doi: 10.1016/j.pcad.2017.04.005.

40. Caroff J., King R.M., Mitchell J.E., Marosfoi M., Licwinko J.R., Gray-Edwards H.L., Puri A.S., Merrill T.L., Gounis M.J. Focal cooling of brain parenchyma in a transient large vessel occlusion model: proof-of-concept. *J Neurointerv Surg*. 2020;12(2):209-213. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015179.

41. Фартаков, Е., Ломиворотов, В., Малаев, Д., Таркова, А., Бойков, А., Прохорихин, А., Волченко, Д., Зыков, И., Селезнев, П., Байструков, В., Грачев, Н., Сергеевичев, Д., Чернявский, А., & Кретов, Е. (). Влияние интракаротидной селективной церебральной гипотермии на размер очага ишемического инсульта в эксперименте. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(3):112-120. doi:10.21688/1681-3472-2020-3-112-120

42. Wu C., Zhao W., An H., Wu L., Chen J., Hussain M., Ding Y., Li C., Wei W., Duan J., Wang C., Yang Q., Wu D., Liu L., Ji X. Safety, feasibility, and potential efficacy of intraarterial selective cooling infusion for stroke patients treated with mechanical thrombectomy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2251-2260. doi: 10.1177/0271678X18790139.

43. Fraser J.F., Maniskas M., Trout A., Lukins D., Parker L., Stafford W.L., Alhajeri A., Roberts J., Bix G.J. Intra-arterial verapamil post-thrombectomy is feasible, safe, and neuroprotective in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(11):3531-3543. doi: 10.1177/0271678X17705259.

44. Hill M.D., Goyal M., Menon B.K., Nogueira R.G., McTaggart R.A., Demchuk A.M., Poppe A.Y., Buck B.H., Field T.S., Dowlathshahi D.; ESCAPE-NA1 Investigators. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10227):878-887. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30258-0.

45. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J., Díez-Tejedor E., Ferro J., Martínez-Vila E., Serena J., Segura T., Cruz V.T., Masjuan J., Cobo E., Secades J.J.; International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.

46. Guekht A., Vester J., Heiss W.D., Gusev E., Hoemberg V., Rahlfs V.W., Bajenaru O., Popescu B.O., Doppler E., Winter S., Moessler H., Muresanu D. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci*. 2017;38(10):1761-1769. doi: 10.1007/s10072-017-3037-z.

47. Zhang J., Liu J., Li D., Zhang C., Liu M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD001928. doi: 10.1002/14651858.CD001928.pub3.

REFERENCES

1. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R., Mensah G.A., Connor M., Bennett D.A., Moran A.E., Sacco R.L., Anderson L., Truelsen T., O'Donnell M., Venketasubramanian N., Barker-Collo S., Lawes C.M., Wang W., Shinohara Y., Witt E., Ezzati M., Naghavi M., Murray C.; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4.

2. Paciaroni M., Balucani C., Agnelli G., Caso V., Silvestrelli G., Grotta J.C., Demchuk A.M., Sohn S.I., Orlandi G., Leys D. et

al. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: the ICARO study. *Stroke*. 2012;43(1):125-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.630624.

3. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Dávalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.

4. G. J. Del Zoppo, R. T. Higashida, A. J. Furlan, M. S. Pessin, H. A. Rowley, and M. Gent, PROACT: A phase II randomized

trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1998;29(1):4-11. doi: 10.1161/01.str.29.1.4.

5. Ogawa A., Mori E., Minematsu K., Taki W., Takahashi A., Nemoto S., Miyamoto S., Sasaki M., Inoue T.; MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007;38(10):2633-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488551.

6. Tirschwell D. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA*. 2000;283(16):2103; author reply 2103-4. Comment on: Furlan A., Higashida R., Wechsler L., Gent M., Rowley H., Kase C., Pessin M., Ahuja A., Callahan F., Clark W.M., Silver F., Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999;282(21):2003-11. doi: 10.1001/jama.282.21.2003

7. Smith W.S., Sung G., Starkman S., Saver J.L., Kidwell C.S., Gobin Y.P., Lutsep H.L., Nesbit G.M., Grobelny T., Rymer M.M., Silverman I.E., Higashida R.T., Budzik R.F., Marks M.P.; MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1432-8. doi: 10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d.

8. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP, Multi MERCI Investigators, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39(4):1205-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497115.

9. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009;40(8):2761-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.544957.

10. Levy E.I., Siddiqui A.H., Crumlish A., Snyder K.V., Hauck E.F., Fiorella D.J., Hopkins L.N., Mocco J. First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke). *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3552-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561274.

11. Kühn A.L., Vardar Z., Kraitem A., King R.M., Anagnostakou V., Puri A.S., Gounis M.J. Biomechanics and hemodynamics of stent-retrievers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(12):2350-2365. doi: 10.1177/0271678X20916002.

12. Saver J.L., Jahan R., Levy E.I., Jovin T.G., Baxter B., Nogueira R.G., Clark W., Budzik R., Zaidat O.O.; SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1241-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1.

13. Nogueira R.G., Lutsep H.L., Gupta R., Jovin T.G., Albers G.W., Walker G.A., Liebeskind D.S., Smith W.S.; TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231-40. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9.

14. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M., Yeatts S.D., Khatri P., Hill M.D., Jauch E.C., Jovin T.G., Yan B., Silver F.L. et al.; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.

15. Ciccone A., Valvassori L., Nichelatti M., Sgoifo A., Ponzio M., Sterzi R., Boccardi E.; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904-13. doi: 10.1056/NEJMoa1213701

16. Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J., Alger J.R., Nenov V., Ajani Z., Feng L., Meyer B.C., Olson S., Schwamm L.H., Yoo A.J., Marshall R.S., Meyers P.M., Yavagal D.R., Wintermark M., Guzy J., Starkman S., Saver J.L.; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914-23. doi: 10.1056/NEJMoa1212793.

17. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D., van den Berg L.A., Lingsma H.F., Yoo A.J., Schonewille W.J., Vos J.A.,

Nederkoorn P.J., Wermer M.J., van Walderveen M.A. et al.; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.

18. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., Eesa M., Rempel J.L., Thornton J., Roy D., Jovin T.G., Willinsky R.A., Sapkota B.L. et al.; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.

19. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A., Diener H.C., Levy E.I., Pereira V.M., Albers G.W., Cognard C., Cohen D.J., Hacke W. et al.; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.

20. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J., Dewey H.M., Churilov L., Yassi N., Yan B., Dowling R.J., Parsons M.W., Oxley T.J. et al.; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.

21. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E., de Miquel M.A., Molina C.A., Rovira A., San Román L., Serena J., Abilleira S., Ribó M., Millán M., Urra X., Cardona P., López-Cancio E., Tomasello A., Castaño C., Blasco J., Aja L., Dorado L., Quesada H., Rubiera M., Hernandez-Pérez M., Goyal M., Demchuk A.M., von Kummer R., Gallofré M., Dávalos A.; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.

22. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H., Dippel D.W., Mitchell P.J., Demchuk A.M., Dávalos A., Majoie C.B., van der Lugt A., de Miquel M.A. et al.; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.

23. Puig J., Shankar J., Liebeskind D., Terceño M., Nael K., Demchuk A.M., Menon B., Dowlatshahi D., Leiva-Salinas C., Wintermark M., Thomalla G., Silva Y., Serena J., Pedraza S., Essig M. From "Time is Brain" to "Imaging is Brain": A Paradigm Shift in the Management of Acute Ischemic Stroke. *J Neuroimaging*. 2020;30(5):562-571. doi: 10.1111/jon.12693.

24. Jovin T.G., Liebeskind D.S., Gupta R., Rymer M., Rai A., Zaidat O.O., Abou-Chebl A., Baxter B., Levy E.I., Barreto A., Nogueira R.G. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke*. 2011;42(8):2206-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.604223.

25. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Budzik R.F., Bhuya P., Yavagal D.R., Ribo M., Cognard C., Hanel R.A. et al.; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.

26. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S., Christensen S., Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S., McTaggart R.A., Torbey M.T., Kim-Tenser M., Leslie-Mazwi T. et al.; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.

27. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.

28. Turc G., Bhogal P., Fischer U., Khatri P., Lobotesis K., Mazighi M., Schellinger P.D., Toni D., de Vries J., White P., Fiehler J. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019;4(1):6-12. doi: 10.1177/2396987319832140.

29. Schramm P, Navia P, Papa R, Zamarro J, Tomasello A, Weber W, Fiehler J, Michel P, Pereira V.M., Krings T, Gralla J., Santalucia P, Pierot L., Lo T.H. ADAPT technique with ACE68 and ACE64 reperfusion catheters in ischemic stroke treatment: results from the PROMISE study. *J Neurointerv Surg.* 2019;11(3):226-231. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014122.
30. Stampfl S., Kabbasch C., Müller M., Mpotsaris A., Brockmann M., Liebig T., Wiesmann M., Bendszus M., Möhlenbruch M.A. Initial experience with a new distal intermediate and aspiration catheter in the treatment of acute ischemic stroke: clinical safety and efficacy. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(7):714-8. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-011801.
31. Lapergue B., Blanc R., Gory B., Labreuche J., Duhamel A., Marnat G., Saleme S., Costalat V., Bracard S., Desal H., Mazighi M., Consoli A., Piotin M.; ASTER Trial Investigators. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(5):443-452. doi: 10.1001/jama.2017.9644.
32. Turk A.S. 3rd, Siddiqui A., Fifi J.T., De Leacy R.A., Fiorella D.J., Gu E., Levy E.I., Snyder K.V., Hanel R.A., Aghaebrahim A., Woodward B.K., Hixson H.R., Chaudry M.I., Spiotta A.M., Rai A.T., Frei D., Almandoz J.E.D., Kelly M., Arthur A., Baxter B., English J., Linfante I., Fargen K.M., Mocco J. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10175):998-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30297-1.
33. Delgado Almandoz J.E., Kayan Y., Young M.L., Fease J.L., Scholz J.M., Milner A.M., Hehr T.H., Roohani P., Mulder M., Tarrel R.M. Comparison of clinical outcomes in patients with acute ischemic strokes treated with mechanical thrombectomy using either Solombra or ADAPT techniques. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(11):1123-1128. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012122.
34. Massari F., Henninger N., Lozano J.D., Patel A., Kuhn A.L., Howk M., Perras M., Brooks C., Gounis M.J., Kan P., Wakhloo A.K., Puri A.S. ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): Initial clinical experience. *Interv Neuroradiol.* 2016;22(3):325-32. doi: 10.1177/1591019916632369.
35. Nikoubashman O., Alt J.P., Nikoubashman A., Büsen M., Heringer S., Brockmann C., Brockmann M.A., Müller M., Reich A., Wiesmann M. Optimizing endovascular stroke treatment: removing the microcatheter before clot retrieval with stent-retrievers increases aspiration flow. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(5):459-462. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012319.
36. Maus V., Behme D., Kabbasch C., Borggrefe J., Tsogkas I., Nikoubashman O., Wiesmann M., Knauth M., Mpotsaris A., Psychogios M.N. Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE. *Clin Neuroradiol.* 2018;28(3):327-338. doi: 10.1007/s00062-017-0566-z.
37. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H., Dippel D.W., Mitchell P.J., Demchuk A.M., Dávalos A., Majoie C.B., van der Lugt A., de Miquel M.A., Donnan G.A. et al.; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
38. Kurisu K., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology.* 2018;134(Pt B):302-309. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.025.
39. Patel R.A.G., McMullen P.W. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(6):542-548. doi: 10.1016/j.pcad.2017.04.005.
40. Caroff J., King R.M., Mitchell J.E., Marosfoi M., Licwinko J.R., Gray-Edwards H.L., Puri A.S., Merrill T.L., Gounis M.J. Focal cooling of brain parenchyma in a transient large vessel occlusion model: proof-of-concept. *J Neurointerv Surg.* 2020;12(2):209-213. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015179.
41. Fartakov E., Lomivorotov B., Malaev D., Tarkova A., Boykov A., Prokhorikhin A., Volchenko D., Zykov I., Seleznev P., Baystrukov B., Grachev H., Sergeevichev D., Chernyavskiy A., & Kretov E. (2020). Effects of selective intracarotid cerebral hypothermia on the size of ischaemic stroke in an experiment. *Patologiya Krovoobrashcheniya I Kardiokirurgiya.* 2020;24(3):112-120. doi:10.21688/1681-3472-2020-3-112-120 (In Russian)
42. Wu C., Zhao W., An H., Wu L., Chen J., Hussain M., Ding Y., Li C., Wei W., Duan J., Wang C., Yang Q., Wu D., Liu L., Ji X. Safety, feasibility, and potential efficacy of intraarterial selective cooling infusion for stroke patients treated with mechanical thrombectomy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(12):2251-2260. doi: 10.1177/0271678X18790139.
43. Fraser J.F., Maniskas M., Trout A., Lukins D., Parker L., Stafford W.L., Alhajeri A., Roberts J., Bix G.J. Intra-arterial verapamil post-thrombectomy is feasible, safe, and neuroprotective in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(11):3531-3543. doi: 10.1177/0271678X17705259.
44. Hill M.D., Goyal M., Menon B.K., Nogueira R.G., McTaggart R.A., Demchuk A.M., Poppe A.Y., Buck B.H., Field T.S., Dowlatshahi D.; ESCAPE-NA1 Investigators. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10227):878-887. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30258-0.
45. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J., Díez-Tejedor E., Ferro J., Martínez-Vila E., Serena J., Segura T., Cruz V.T., Masjuan J., Cobo E., Secades J.J.; International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012;380(9839):349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.
46. Guekht A., Vester J., Heiss W.D., Gusev E., Hoemberg V., Rahlfs V.W., Bajenaru O., Popescu B.O., Doppler E., Winter S., Moessler H., Muresanu D. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci.* 2017;38(10):1761-1769. doi: 10.1007/s10072-017-3037-z.
47. Zhang J., Liu J., Li D., Zhang C., Liu M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2(2):CD001928. doi: 10.1002/14651858.CD001928.pub3.

Для цитирования: Малаев Д.У., Грачев Н.И., Редькин Д.А. Эндovasкулярные методы лечения ишемического инсульта. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(3): 188-198. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-188-198

To cite: Malaev D.U., Grachev N.I., Redkin D.A. Endovascular treatments for ischemic stroke. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3): 188-198. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-188-198



УДК 616.132.2

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-199-203

ONLINE

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНОМАЛЬНОГО ОТХОЖДЕНИЯ ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ ОТ СТВОЛА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (СИНДРОМ БЛАНДА – УАЙТА – ГАРЛАНДА) У ВЗРОСЛОЙ ПАЦИЕНТКИ

А.О. Поворозный¹, Е.А. Захарьян², П.Е. Максимова², Д.Т. Керемов³, О.А. Казанцева¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им Н.А. Семашко», ул. Киевская, 69, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295017; ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», пр. Академика Вернадского, 4, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295007; ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Акkuratова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

Основные положения

• В статье представлен уникальный клинический случай пациентки, у которой во взрослом возрасте обнаружена врожденная патология сердца – синдром Бланда – Уайта – Гарланда. Для коррекции данного порока больной создан внутрилегочный тоннель (операция Takeuchi).

Актуальность

Врожденная аномалия отхождения левой коронарной артерии от легочной артерии (синдром Бланда – Уайта – Гарланда) – редкая, но серьезная патология, требующая немедленного хирургического лечения. Использование современных методов диагностики (как неинвазивных, так и инвазивных) привело к тому, что количество описанных случаев обнаружения данного синдрома возросло не только в раннем детском, но и во взрослом возрасте. Регистрация каждого клинического случая, подбор оптимальных методов лечения позволят расширить знания о данной патологии и снизить высокий риск летальности. В статье описан случай выявления данного синдрома у взрослой пациентки, который длительное время оставался недиагностированным и протекал под «маской» симптомов хронической сердечной недостаточности. Проведена хирургическая коррекция порока с помощью создания внутрилегочного тоннеля (операция Takeuchi), что является крайне редким у пациентов данной возрастной категории.

Ключевые слова

Взрослый тип синдрома Бланда – Уайта – Гарланда • Операция Takeuchi • Аномалия коронарных артерий

Поступила в редакцию: 18.07.2022; поступила после доработки: 10.08.2022; принята к печати: 03.09.2022

A CLINICAL CASE OF AN ANOMALOUS ORIGIN OF THE LEFT CORONARY ARTERY FROM THE PULMONARY ARTERY (BLAND-WHITE-GARLAND SYNDROME) IN AN ADULT PATIENT

A.O. Povoroznyi¹, E.A. Zakharyan², P.E. Maksimova², D.T. Keremov³, O.A. Kazanceva¹

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea “Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko”, 69, Kievskaya St., Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, 295017; ² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V.I. Vernadsky Crimean Federal University”, 4, Vernadskogo Ave., Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, 295007; ³ Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Akkuratova St., St. Petersburg, Russian Federation, 197341

Highlights

• The paper presents a unique clinical case of patient with congenital heart defect known as Bland-White-Garland syndrome diagnosed in the adulthood. Takeuchi repair (creation an intrapulmonary tunnel) was carried out to treat this defect.

Для корреспонденции: Полина Евгеньевна Максимова, ptaksq@mail.ru; адрес: пр. Академика Вернадского, 4, Симферополь, Республика Крым, Россия, 295007

Corresponding author: Polina E. Maksimova, ptaksq@mail.ru; address: 69, Kievskaya St., Simferopol, Republic of Crimea, Russia, 295017

Background

An anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (Bland-White-Garland syndrome) is an uncommon but severe pathology that requires immediate surgical treatment. The use of modern diagnostic methods (both non-invasive and invasive) has resulted in higher prevalence of this syndrome, diagnosed not only in an early childhood, but also in adulthood. Recording each medical case and choosing an optimal treatment strategy will increase knowledge of this pathology and reduce the high risk of mortality. The paper presents a clinical case of this syndrome in an adult patient who had remained undiagnosed for a long time as the syndrome was masked under the clinical features of chronic heart failure. Takeuchi repair (creation an intrapulmonary tunnel) was carried out to treat this extremely rare defect for a patient of this age group.

Keywords

Adult-type Bland-White-Garland syndrome • Takeuchi repair • Anomalous coronary artery

Received: 18.07.2022; received in revised form: 10.08.2022; accepted: 03.09.2022

Список сокращений

ЛА – легочная артерия	СБУГ – Синдром Бланда – Уайта – Гарланда
ЛКА – левая коронарная артерия	ЭКГ – электрокардиограмма
ПКА – правая коронарная артерия	

Введение

Синдром Бланда – Уайта – Гарланда (СБУГ; (в англоязычной литературе используют термин ALCAPA – anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery) – врожденный порок сердца, в основе которого лежит аномальное отхождение левой коронарной артерии (ЛКА) от легочной артерии (ЛА), а не от аортального синуса Вальсальвы. Возросший в последнее время интерес к данной проблеме может быть связан с улучшением понимания клинической картины, диагностики данного порока, а также увеличением возможности эффективного хирургического лечения – с минимальными последствиями для пациента.

Первое клиническое описание данного порока принадлежит Н. Brooks (1886 г.). Позднее М. Abbot (1908 г.) изложил случай отхождения ЛКА от легочного ствола у 60-летней женщины. Российский ученый А.И. Абрикосов впервые обнаружил и описал СБУГ у 5-месячного ребенка в 1911 г. В 1933 г. американские кардиологи Е. Bland, Р. White и J. Garland представили свидетельства случая выраженного ухудшения состояния младенца при кормлении, которое связали с острой коронарной недостаточностью, а также установили электрокардиографические проявления патологии, которая впоследствии названа их именами [1].

Распространенность аномалий отхождения коронарных артерий от ЛА составляет 1% общей популяции. Наряду с классическим СБУГ существуют варианты патологического отхождения правой коронарной артерии (ПКА), обеих коронарных артерий, а также их ветвей. При этом СБУГ является наиболее часто встречаемым вариантом данной патологии (90% всех аномалий коронарных артерий и 0,25–0,45% всех врожденных пороков сердца) [2].

Причина возникновения данного синдрома во время закладки органов системы кровообращения до сих пор остается невыясненной. Выявляемость данной патологии составляет 1 из 300 тыс. живорожденных [2] и представляет основной практический интерес, так как аномалии отхождения ПКА часто протекают бессимптомно, отсутствуют признаки ишемии на электрокардиограмме.

Выделяют два типа данной патологии – «инфантильный» (с малым числом коллатералей) и «взрослый» (большое число коллатералей, обеспечивающих длительное бессимптомное или малосимптомное течение) [2]. Более 90% детей со СБУГ не доживают до конца первого года жизни [3]. При этом некоторые авторы полагают, что частота встречаемости данной патологии значительно выше, и именно она лежит в основе развития внезапной смерти у младенцев [4]. У взрослых данный порок встречается крайне редко: так, в 2011 г. J.M. Yau и коллеги начиная с 1908 г. нашли описание всего 115 случаев указанной аномалии, среди которых только 64% больных подверглись хирургической коррекции порока; при этом преобладали пациенты женского пола. Во взрослом возрасте у данных больных возникают ишемия миокарда, симптомы митральной регургитации, дисфункция левого желудочка, прогрессирующая сердечная недостаточность, степень выраженности которых зависит от системы развития коллатералей [5].

Уже более 50 лет хирургический подход остается единственным методом лечения данной патологии непосредственно после установления диагноза. Несмотря на различие способов хирургической коррекции, все они преследуют единую цель – создать адекватное кровоснабжение миокарда в бассейне ЛКА [6]. Хирургическое лечение больных

СБУГ заключается в формировании двух отдельных коронарных систем и создании анастомоза между левой подключичной артерией и ЛКА либо в лигировании устья ЛКА [7] с последующим маммарно- или аортокоронарным шунтированием ЛКА. Раздельные коронарные системы формируют за счет перемещения устья ЛКА в аорту или путем формирования внутрилегочного тоннеля (операция Takeuchi) [7], что возможно вне зависимости от расстояния между аортой и устьем коронарной артерии [8, 9].

В данной статье представлен случай успешного хирургического лечения пациентки со «взрослым» типом СБУГ, которой выполнена операция Takeuchi.

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию случая.

Описание случая

Больная М., 46 лет, поступила в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России для плановой имплантации кардиовертера-дефибриллятора с кардиоресинхронизирующей терапией с предварительным выполнением коронарографии. При поступлении пациентка жаловалась на быструю утомляемость, значительное снижение толерантности к физической нагрузке, наличие отеков, появление одышки. Из анамнеза известно, что первые жалобы появились 6 лет назад, по поводу чего больная госпитализирована в кардиологическое отделение по месту жительства. После терапии наблюдалось значительное улучшение состояния. Ухудшение самочувствия связывает с перенесенной накануне острой респираторной вирусной инфекцией.

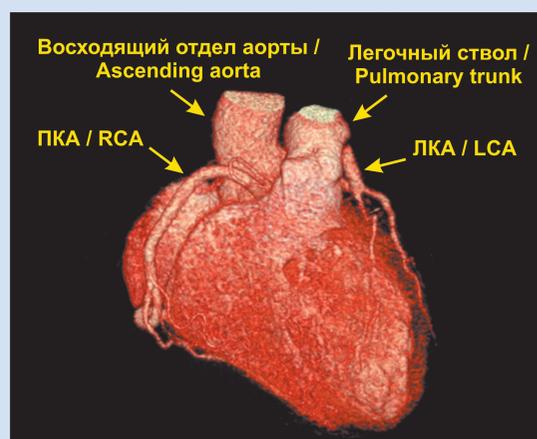
Результаты лабораторных методов исследования: общий анализ крови, биохимические показатели крови – в пределах физиологической нормы. При проведении электрокардиограммы обнаружены синусовая тахикардия, признаки гипертрофии левого желудочка и левого предсердия, полная блокада левой ножки пучка Гиса. По результатам холтеровского мониторирования электрокардиограммы отмечены синусовый ритм с частотой 66–112 ударов в минуту, полная блокада левой ножки пучка Гиса. При проведении эхокардиографии выявлены уменьшение фракции выброса по Симпсону 33%, дилатация всех отделов сердца, резкое снижение сократительной способности миокарда на фоне циркулярного гипокинеза, митральная недостаточность 3-й степени, легочная гипертензия. Пациентке выполнена коронароангиография: тип кровоснабжения правый; ствол ЛКА отходит от ствола ЛА; периферия ЛКА заполняется ретроградно из бассейна ПКА; ПКА отходит типично от правого синуса, просвет ее расширен; фиксируется сброс контрастного вещества в систему ЛА [10]. В связи с обнаруженными изменениями больной проведена мультиспиральная компьютерная томография-ангиография: ЛКА отходит от левой стенки ствола

ЛА на расстоянии около 5 мм над клапаном ЛА, проходит между правым предсердием и ушком левого предсердия, среднего калибра в области устья до 6,8 мм, протяженностью 12 мм; ПКА отходит от правого коронарного синуса, типично расположена, калибром до 9,2 мм (рисунок). Заключительный диагноз: «врожденный порок сердца: СБУГ. Недостаточность митрального клапана 2-й степени. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Хроническая сердечная недостаточность III стадии, III функциональный класс по NYHA».

Учитывая вышесказанное, после консилиума принято решение о выполнении операции Takeuchi. Данную технику наиболее часто применяют при оперативном лечении СБУГ у детей. При диагностике «взрослого» типа, как правило, выполняют лигирование устья ЛКА с дальнейшим аорто- или маммарнокоронарным шунтированием ЛКА.

Пациентке проведена операция Takeuchi. На уровне синотубулярного соединения, ближе к комиссуре между левой и передней створками клапана ЛА, определено устье ЛКА. Из передней стенки ствола ЛА сформирован поперечный лоскут шириной 12 мм от левой боковой поверхности до контакта с аортой. В основании лоскута у места контакта аорты и ЛА сформировано сквозное отверстие из аорты в ЛА диаметром приблизительно 7 мм и обшито обвивным швом Prolene 6/0 для герметизации. Лоскут уложен по задней стенке ствола ЛА и по краям обшит обвивным швом Prolene 5/0 до устья ЛКА, что тем самым позволило сформировать тоннель из аорты к ЛКА. В образовавшийся дефект передней стенки ЛА вшита заплатка размером 3 × 4 см из ксеноперикарда. После операции пациентка выписана на 6-й день в удовлетворительном состоянии, осложнений в послеоперационном периоде не отмечено.

Трудности диагностики СБУГ связаны в первую очередь с тем, что данная патология исключительно редкая, а ее клиническая картина скрывается под «масками» других заболеваний с явлениями сердечной недостаточности. На основании вышеизложенного



Мультиспиральная компьютерная томография-ангиография органов грудной клетки до операции
Preoperative chest MSCT

особенное значение приобретают методы диагностики, позволяющие верно верифицировать описанный врожденный порок сердца, – в данном случае «золотым стандартом» являются коронароангиография и мультиспиральная компьютерная томография-ангиография [11, 12]. Однако эти исследования крайне редко проводят больным молодого возраста, что связано как с отсутствием четко сформулированных показаний, так и малой доступностью методов в ряде стационаров. Бесспорно, незамедлительно после выявления у пациента СБУГ необходимым и единственным подходом служит радикальное хирургическое лечение аномалии.

Информация об авторах

Поворозный Андрей Олегович, врач – сердечно-сосудистый хирург государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им Н.А. Семашко», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5991-2926

Захарьян Елена Аркадьевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры внутренней медицины № 1 медицинской академии имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7384-9705

Максимова Полина Евгеньевна, студентка 5-го курса медицинской академии имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5920-8664

Керемов Джалил Тельманович, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6725-4708

Казанцева Оксана Александровна, врач-кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им Н.А. Семашко», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4040-538X

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Конфликт интересов

А.О. Поворозный заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Захарьян заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.Е. Максимова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Т. Керемов заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Казанцева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Author Information Form

Povoroznyi Andrey O., Cardiovascular Surgeon at the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea “Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko”, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5991-2926

Zakharyan Elena A., PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine № 1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V.I. Vernadsky Crimean Federal University”, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7384-9705

Maksimova Polina E., fifth-year student at the Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V.I. Vernadsky Crimean Federal University”, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5920-8664

Keremov Jalil T., Cardiovascular Surgeon at the Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6725-4708

Kazanceva Oksana A., Cardiologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea “Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko”, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4040-538X

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляева Е.Э., Жуков С.Ю., Царев В.Н., Копейкин А.В., Толмачева М.О. Аномальное отхождение коронарных артерий сердца от легочных артерий - Синдром Бланда-Уайта-Гарленда. Лучевая диагностика и терапия. 2018;1 (9):36-40. doi:10.22328/2079-5343-2018-9-1-36-39
2. Kubota H., Endo H., Ishii H., Tsuchiya H., Inaba Y., Terakawa K., Takahashi Y., Noma M., Takemoto K., Taniyai S., Sakata K., Soejima K., Shimoyamada H., Kamma H., Kawakami H., Kaneko Y., Hirono S., Izumi D., Ozaki K., Minamino T., Yoshino H., Sudo K. Adult ALCAPA: from histological picture to clinical features. J Cardiothorac Surg. 2020 Jan 13;15(1):14. doi: 10.1186/s13019-020-1048-y.
3. Cambronerо-Cortinas E., Moratalla-Haro P., González-García A.E., Oliver-Ruiz JM. Case report of asymptomatic very late presentation of ALCAPA syndrome: review of the literature since pathophysiology until treatment. Eur Heart J Case Rep. 2020; 4(5): 1–5. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa257
4. Kamperidis V., Karamitsos T.D., Pappa Z., Nikolaidou O., Karvounis H. ALCAPA syndrome and risk of sudden death in young people. QJM. 2019;112(4):291-292. doi:10.1093/qjmed/hcz018.
5. Roberts S.M., Banbury T., Mehta A. A Rare Case of Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery (Bland-White-Garland Syndrome) in a 68-Year-Old Woman. Case Reports Semin CardiothoracVascAnesth.2017;21(2):186-190. doi:10.1177/1089253216659146.
6. Hsu W.F., Lee P.C., Li H.Y., Huang S.W., Chen S.J., Wu F.Y., Weng Z.C., Hwang B.T. Diagnosis and Surgical Outcomes of Patients with Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery: A Single Taiwanese Medical Center Experience. Heart Surg Forum. 2020;23(2):E101-E106. doi: 10.1532/hsf.2703.
7. Подкаменный В.А., Медведев В.Н., Медведев А.В., Ефанов Е.С., Мутина А.Н., Фукс С.А. Хирургическая коррекция аномального отхождения левой коронарной артерии от лёгочной артерии на работающем сердце. Acta Biomedica Scientifica. 2018;3(6):168-171. https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.6.25
8. Akkaya G., Bilen Ç., Tuncer O.N., Ayik M.F., Atay Y. Long-Term Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Mitral Regurgitation Following Takeuchi Repair. Braz J Cardiovasc Surg. 2019;34(6):687-693. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0376.
9. Neumann A., Sarikouch S., Bobylev D., Meschenmoser L., Breymann T., Westhoff-Bleck M., Scheid M., Tzanavaros I., Bertram H., Beerbaum P., Haverich A., Boethig D., Horke A. Long-term results after repair of anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery: Takeuchi repair versus coronary transfer. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;51(2):308-315. doi: 10.1093/ejcts/ezw268.
10. Вьскубова Е.В., Сорока Н.В., Солодилова О.Ю., Шелестова И.А. Возможности эхокардиографии в диагностике синдрома Бланда-Уайта-Гарленда у взрослых. Инновационная медицина Кубани. 2018; 3(11):53-58.
11. Гладких Н.Н., Связов Е.А., Завадовский К.В., Баев А.Е., Горлова А.А., Васильцева О.Я., Бощенко А.А. Отхождение передней нисходящей артерии от легочного ствола у пожилой женщины. Возможности визуализации. Сибирское медицинское обозрение. 2018; 4 (112):102-106. doi: 10.20333/2500136-2018-4-102-106
12. Простакова В.Н., Чернова Н.Д., Перова С.В., Зайцева Е.Н., Анисимова С.И., Машигина А.Ю., Мещерякова О.Д., Рахаева Ю.А., Корякина Е.В. Опыт ранней диагностики Синдрома Бланда – Уайта – Агарленда в педиатрической практике. Медицинский совет. 2018;17: 265-269. doi:10.21518/2079-701X-2018-17-265-268

REFERENCES

1. Beljaeva E.Je., Zhukov S.Ju., Carev V.N., Kopejkin A.V., Tolmacheva M.O. Anomal'noe othozhdenii koronarnyh arterij serdca ot legochnyh arterij – Sindrom Blanda- Uajta-Garlanda. Luchevaja diagnostika i terapija.2018; 9:36-40. (In Russian) doi:10.22328/2079-5343-2018-9-1-36-39
2. Kubota H., Endo H., Ishii H., Tsuchiya H., Inaba Y., Terakawa K., Takahashi Y., Noma M., Takemoto K., Taniyai S., Sakata K., Soejima K., Shimoyamada H., Kamma H., Kawakami H., Kaneko Y., Hirono S., Izumi D., Ozaki K., Minamino T., Yoshino H., Sudo K. Adult ALCAPA: from histological picture to clinical features. J Cardiothorac Surg. 2020 Jan 13;15(1):14. doi: 10.1186/s13019-020-1048-y.
3. Cambronerо-Cortinas E., Moratalla-Haro P., González-García A.E., Oliver-Ruiz JM. Case report of asymptomatic very late presentation of ALCAPA syndrome: review of the literature since pathophysiology until treatment. Eur Heart J Case Rep. 2020; 4(5): 1–5. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa257
4. Kamperidis V., Karamitsos T.D., Pappa Z., Nikolaidou O., Karvounis H. ALCAPA syndrome and risk of sudden death in young people. QJM. 2019;112(4):291-292. doi:10.1093/qjmed/hcz018.
5. Roberts S.M., Banbury T., Mehta A. A Rare Case of Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery (Bland-White-Garland Syndrome) in a 68-Year-Old Woman. Case Reports Semin CardiothoracVascAnesth.2017;21(2):186-190. doi:10.1177/1089253216659146.
6. Hsu W.F., Lee P.C., Li H.Y., Huang S.W., Chen S.J., Wu F.Y., Weng Z.C., Hwang B.T. Diagnosis and Surgical Outcomes of Patients with Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery: A Single Taiwanese Medical Center Experience. Heart Surg Forum. 2020;23(2):E101-E106. doi: 10.1532/hsf.2703.
7. Podkamennyj V.A., Medvedev V.N., Medvedev A.V., Efanov E.S., Mutina A.N., Fuks S.A. Hirurgicheskaya korrckciya anomal'nogo othozhdeniya levoj koronarnoj arterii ot lyogochnoj arterii na rabotajushchem serdce. Acta Biomedica Scientifica. 2018;3(6):168-171. https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.6.25. (In Russian)
8. Akkaya G., Bilen Ç., Tuncer O.N., Ayik M.F., Atay Y. Long-Term Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Mitral Regurgitation Following Takeuchi Repair. Braz J Cardiovasc Surg. 2019;34(6):687-693. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0376.
9. Neumann A., Sarikouch S., Bobylev D., Meschenmoser L., Breymann T., Westhoff-Bleck M., Scheid M., Tzanavaros I., Bertram H., Beerbaum P., Haverich A., Boethig D., Horke A. Long-term results after repair of anomalous origin of left coronary artery from the pulmonary artery: Takeuchi repair versus coronary transfer. Eur J Cardiothorac Surg. 2017;51(2):308-315. doi: 10.1093/ejcts/ezw268.
10. Vyskubova E.V., Soroka N.V., Solodilova O.YU., Shelestova I.A. Vozmozhnosti ekhokardiografii v diagnostike sindroma Blanda-Uajta-Garlanda u vzroslyh. Innovacionnaya medicina Kubani. 2018; 3(11):53-58. (In Russian)
11. Gladkih N.N., Svjazov E.A., Zavodovskij K.V., Baev A.E., Gorlova A.A., Vasil'ceva O.Ja., Boshhenko A.A. Othozhdenie perednej nishodjashhej arterii ot legochnogo stvola upozhilo jzhenshhiny. Vozmozhnosti vizualizacii. Sibirskoe medicinskoje obozrenie. 2018; 4 (112):102-106. (In Russian) doi: 10.20333/2500136-2018-4-102-106
12. Prostakova V.N., Chernova N.D., Perova S.V., Zajceva E.N., Anisimova S.I., Mashigina A.Ju., Meshherjakova O.D., Rahaeva Ju.A., Korjakina E.V. Opyt rannej diagnostiki Sindroma Blanda – Uajta – Aгарlanda v peditricheskoj praktike. Medicinskij sovet. 2018;17: 265-269. (In Russian) doi:10.21518/2079-701X-2018-17-265-268

Для цитирования: Поворозный А.О., Захарьян Е.А., Максимова П.Е., Керемов Д.Т., Казанцева О.А. Клинический случай аномального отхождения левой коронарной артерии от ствола легочной артерии (синдром Бланда – Уайта – Гарленда) у взрослой пациентки. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3): 199-203. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-199-203

To cite: Povoroznyi A.O., Zakharyan E.A., Maksimova P.E., Keremov D.T., Kazanceva O.A. A clinical case of an anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (Bland-White-Garland syndrome) in an adult patient. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(3): 199-203. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-199-203

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.nii-kpssz.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 переводную 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 аннотация 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 (СН₂DS₂-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 мочеточника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42-45 [Trapeznikova M.F., Filiptsev P.Ya., Perlin D.V., Kulachkov S.M. Lechenie striktur mochetochnika 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/globalnaja_farmaceuticheskaja_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/globalnaja_farmaceuticheskaja_promyshlennost_2011-07-18.html. (accessed 23.06.2013) (In Russ.)]

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



nii-kpssz.com

Подписано в печать 30.09.2022 г. Дата выхода в свет: 10.10.2022 г. Формат 62 x 94/8. Бумага мелованная матовая. Усл. печ. л. 19.5. Тираж 1 000 экз. Заказ № 44576. 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

