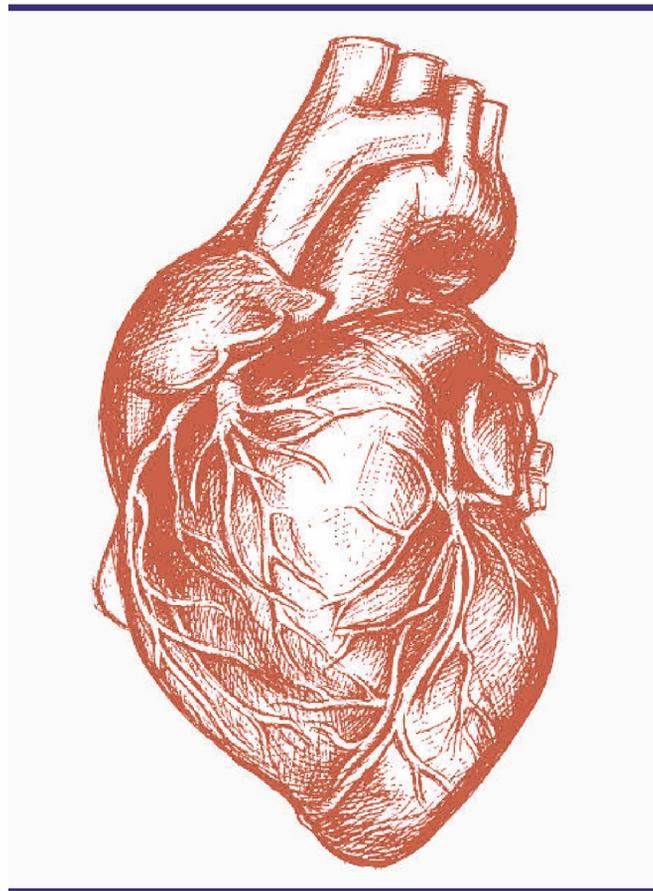




# Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



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. Алякин (Москва, РФ)  
д-р мед. наук, проф. О. Ю. Александрова (Москва, РФ)  
академик РАН Л. И. Афтанас (Новосибирск, РФ)  
д-р мед. наук, проф. С. А. Бернс (Кемерово, Москва, РФ)  
академик РАН С. А. Бойцов (Москва, РФ)  
д-р мед. наук Т. Н. Брескина (Москва, РФ)  
академик РАН М. И. Воевода (Новосибирск, РФ)  
д-р мед. наук В. И. Ганюков (Кемерово, РФ)  
д-р мед. наук, проф. А. А. Гарганеева (Томск, РФ)  
д-р мед. наук, проф. А. И. Грицан (Красноярск, РФ)  
д-р мед. наук, проф. РАН О. В. Груздева (Кемерово, РФ)  
д-р мед. наук, проф. И. М. Давидович (Хабаровск, РФ)  
д-р мед. наук С. В. Иванов (Кемерово, РФ)  
академик РАН Р. С. Карпов (Томск, РФ)  
д-р мед. наук В. В. Кашталап (Кемерово, РФ)  
чл.-корр. РАН М. Ю. Киров (Архангельск, РФ)  
д-р мед. наук А. В. Концевая (Москва, РФ)  
д-р мед. наук О. В. Корпачева (Омск, РФ)  
д-р мед. наук, проф. Е. Д. Космачева (Краснодар, РФ)  
д-р биол. наук Ю. А. Кудрявцева (Кемерово, РФ)  
д-р мед. наук О. В. Куш (Кемерово, РФ)  
чл.-корр. РАН В. В. Ломиворотов (Новосибирск, РФ)  
чл.-корр. РАН Ю. Б. Лишманов (Томск, РФ)  
д-р мед. наук С. А. Макаров (Кемерово, РФ)  
д-р мед. наук С. Е. Мамчур (Кемерово, РФ)  
д-р мед. наук, проф. Л. Н. Маслов (Томск, РФ)  
академик РАН С. В. Попов (Томск, РФ)  
академик РАН В. П. Пузырев (Томск, РФ)  
д-р мед. наук, проф. В. А. Руднов (Екатеринбург, РФ)  
д-р мед. наук, проф. А. Б. Салмина (Москва, РФ)  
д-р мед. наук, проф. И. В. Самородская (Москва, РФ)  
д-р мед. наук, проф. И. И. Староверов (Москва, РФ)  
д-р мед. наук А. Н. Сумин (Кемерово, РФ)  
д-р мед. наук Р. С. Тарасов (Кемерово, РФ)  
д-р мед. наук, проф. А. Т. Тепляков (Томск, РФ)  
академик РАН И. Е. Чазова (Москва, РФ)  
чл.-корр. РАН А. М. Чернявский (Новосибирск, РФ)  
д-р мед. наук, проф. Г. А. Чумакова (Барнаул, РФ)  
д-р мед. наук, проф. С. П. Чумакова (Томск, РФ)  
д-р мед. наук, проф. Е. Ю. Шерстобоев (Томск, РФ)  
д-р мед. наук, проф. В. М. Шипулин (Томск, РФ)  
академик РАН Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, РФ)  
д-р мед. наук Д. Л. Шукевич (Кемерово, РФ)

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

д-р биол. наук, проф. А. В. Баранова (Вирджиния, США)  
д-р Дж. А. Рейсс (Вашингтон, США)  
проф. А. М. Сейфалиан (Лондон, Англия)  
д-р биол. наук, проф. И. Г. Халиулин (Бристоль, Англия)  
д-р мед. наук, проф. Я. Л. Эльгудин (Кливленд, США)  
д-р мед. наук, Э. Миррахимов (Бишкек, Кыргызстан)  
д-р мед. наук, проф. Г. 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, 3.3.3. Патологическая физиология. 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](http://www.elibrary.ru) и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» [www.cyberleninka.ru](http://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)         | PhD O. V. Kushch (Kemerovo, RF)                        |
| RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF)     | RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF)           |
| PhD, Prof. S. A. Berns (Kemerovo, Moscow, RF)       | RAS cor. member V. V. Lomivorotov (Novosibirsk, RF)    |
| RAS academician S. A. Boytsov (Moscow, RF)          | PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF)                       |
| PhD T. N. Breskina (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, RAS Prof. 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 A. V. Koncevaya (Moscow, RF)                    | PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF)                 |
| PhD O. V. Korpacheva (Omsk, RF)                     | RAS academician M. I. Voevoda (Novosibirsk, RF)        |
| PhD., Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, 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, 3.3.3. Pathological Physiology. 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](http://www.elibrary.ru)) and open-access Research Electronic Library «CYBERLENINKA» [www.cyberleninka.ru](http://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>)

Подписано в печать 26.12.2022 г. Дата выхода в свет: 31.12.2022 г. Формат 62 x 94/8.

Бумага мелованная матовая. Усл. печ. л. 19.5. Тираж 1 000 экз. Заказ № 44835. Цена свободная.

Адрес редакции и издателя: 650002, Кемеровская обл., Кемерово, Сосновый бульвар, 6, тел. (3842) 34-53-89, email: [avtor@kemcardio.ru](mailto: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



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
<b>КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY</b>			
<b>Е.А. Захарьян, Р.Э. Ибрагимова</b> Копинг-стратегии и отношение к здоровью у пациентов кардиологического профиля	7	<b>E.A. Zakharyan, R.E. Ibragimova</b> Coping strategies and attitudes towards health in cardiac patients	
<b>Н.А. Терентьева, Н.А. Галимова, Е.Д. Баздырев, К.Е. Кривошапова, Д.П. Цыганкова, С.В. Иванов, В.Л. Масенко, А.Н. Коков, О.Л. Барбараш</b> Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца и возраст-ассоциированными синдромами при плановом коронарном шунтировании	13	<b>N.A. Terentyeva, N.A. Galimova, E.D. Bazdyrev, K.E. Krivoshapova, D.P. Tsygankova, S.V. Ivanov, V.L. Masenko, A.N. Kokov, O.L. Barbarash</b> Risk factors for unfavorable prognosis in patients with coronary artery disease and age-related disorders undergoing coronary artery bypass grafting	
<b>КАРДИОЛОГИЯ / АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ CARDIOLOGY / INTENSIVE CARE</b>			
<b>О.В. Демчук, И.А. Сукманова</b> Острое почечное повреждение у пациентов с инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами: лабораторные маркеры и влияние на частоту повторных сердечно-сосудистых событий	25	<b>O.V. Demchuk, I.A. Sukmanova</b> Acute kidney injury in patients with myocardial infarction and percutaneous coronary interventions: laboratory markers and the influence on the frequency of recurrent cardiovascular events	
<b>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY</b>			
<b>А.Н. Стасев, И.К. Халивопуло, А.В. Шабалдин, В.И. Афанасьев, А.В. Евтушенко, Л.С. Барбараш</b> Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска репертезирования митрального клапана	35	<b>A.N. Stasev, I.K. Khalivopulo, A.V. Shabaldin, V.I. Afanasyev, A.V. Evtushenko, L.S. Barbarash</b> Modifiable and nonmodifiable risk factors in redo mitral surgery	
<b>А.Ш. Ревিশвили, В.А. Попов, В.В. Аминов, Г.П. Плотников, Е.С. Малышенко, М.М. Анищенко, М.А. Светкин</b> Хирургическое лечение пароксизмальных форм фибрилляции предсердий при коронарном шунтировании: изоляция устьев легочных вен в сравнении с операцией «Лабиринт V»	47	<b>A.Sh. Revishvili, V.A. Popov, V.V. Aminov, G.P. Plotnikov, E.S. Malysenko, M.M. Anishchenko, M.A. Svetkin</b> Surgical treatment of paroxysmal atrial fibrillation concomitant to coronary artery bypass grafting: pulmonary vein isolation or maze V?	
<b>И.В. Двадцатов, А.В. Евтушенко, О.К. Кузьмина, Л.С. Барбараш</b> Сравнительный анализ среднесрочных результатов коррекции митральной недостаточности с применением опорных колец NeoRing и RIGID: проспективное рандомизированное исследование	62	<b>I.V. Dvadsatov, A.V. Evtushenko, O.K. Kuzmina, L.S. Barbarash</b> Comparative analysis of mid-term outcomes of RIGID and NeoRing support rings in mitral regurgitation surgery: a prospective randomized trial	
<b>ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH</b>			
<b>Д.О. Рощин, О.Ю. Александрова</b> Актуализация порядков оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения	72	<b>D.O. Roshchin, O.Yu. Aleksandrova</b> Updating the procedures for providing medical care services to patients with cardiovascular diseases	
<b>А.С. Агиенко, И.Л. Строкольская, В.Ю. Херасков, Г.В. Артамонова</b> Эпидемиология факторов риска болезней системы кровообращения и обращаемость населения за медицинской помощью	79	<b>A.S. Agienko, I.L. Strokolskaya, V. Yu. Heraskov, G.V. Artamonova</b> Epidemiology of cardiovascular risk factors and the medical care appealability	
<b>ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY</b>			
<b>Е.А. Великанова, В.Г. Матвеева, М.Ю. Ханова, Л.В. Антонова</b> Влияние напряженной сдвига на свойства колониеформирующих эндотелиальных клеток в сравнении с эндотелиальными клетками коронарных артерий	90	<b>E.A. Velikanova, V.G. Matveeva, M.Yu. Khanova, L.V. Antonova</b> Effects of shear stress on the properties of colony-forming endothelial cells in comparison with coronary artery endothelial cells	
<b>А.А. Лобов, Д.А. Pereplechikova, Е.А. Repkin, А.В. Malashicheva</b> Activation of Notch signaling in endothelium cause upregulation of N-terminal acetylated histone 1		98	
<b>АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР</b>		<b>REVIEW</b>	
<b>КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY</b>			
<b>В.И. Понкратов, Н.С. Мещерина</b> Иммуновоспалительные механизмы развития РА-ассоциированного атеросклероза: перспективные направления оптимизации терапевтической стратегии	105	<b>V.I. Ponkratov, N.S. Mescherina</b> RA-associated atherosclerosis: mechanisms of development and therapeutic perspectives	

<b>И.Н. Ляпина, Ю.Е. Теплова, Т.В. Мартынюк</b> Фенотип пациентов с легочной гипертензией вследствие патологии левых отделов сердца: особенности патофизиологии и дифференциальной диагностики	118	<b>I.N. Lyapina, Yu.E. Teplova, T.V. Martynyuk</b> Phenotype of patients with pulmonary hypertension due to left heart disease: features of pathophysiology and differential diagnosis
<b>ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY</b>		
<b>О.В. Боровлева, Д.С. Каскаева, М.М. Петрова, О.Л. Лопатина, А.В. Боровлева</b> Роль окситоцина в защитной функции сердечно-сосудистой системы	130	<b>O.V. Borovleva, D.S. Kaskayeva, M.M. Petrova, O.L. Lopatina, A.V. Borovleva</b> Role of oxytocin in the protective function of the cardiovascular system
<b>ОНЛАЙН / ONLINE</b>		
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL STUDIES</b>		
<b>КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY</b>		
<b>Н.Б. Лебедева, И.В. Талибуллин, П.Г. Парфёнов, С.Е. Мамчур, О.Л. Барбараш</b> Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы для первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти: анализ клинико-anamnestического статуса пациентов по данным кузбасского регистра	139	<b>N.B. Lebedeva, I.V. Talibullin, P.G. Parfenov, S.E. Mamchur, O.L. Barbarash</b> Implantable cardioverter-defibrillators for primary and secondary prevention of sudden cardiac death in clinical practice: analysis of the clinical and anamnestic characteristics of patients according to the kuzbass registry
<b>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY</b>		
<b>Н.А. Кочергин, Н.И. Загородников, А.В. Фролов, Р.С. Тарасов, В.И. Ганюков</b> Оптическая когерентная томография как метод оценки системы «конduit – анастомоз – артерия» у пациентов после коронарного шунтирования	151	<b>N.A. Kochergin, N.I. Zagorodnikov, A.V. Frolov, R.S. Tarasov, V.I. Ganyukov</b> Optical coherence tomography as a method for assessing the conduit – anastomosis – artery system in patients after coronary bypass surgery
<b>ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY</b>		
<b>М.Ю. Синицкий, А.В. Синицкая, Д.К. Шишкова, М.В. Хуторная, М.А. Асанов, А.В. Понасенко</b> Оценка экспрессии провоспалительных цитокинов в гладкомышечных клетках коронарной артерии, экспонированных мутагеном алкилирующего механизма действия	158	<b>M.Yu. Sinitzky, A.V. Sinitzkaya, D.K. Shishkova, M.V. Khutornaya, M.A. Asanov, A.V. Ponasenko</b> Gene expression of proinflammatory cytokines in human coronary artery smooth muscle cells exposed to alkylating mutagen
<b>ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH</b>		
<b>А.А. Калининская, А.В. Алехнович, М.В. Кизеев, А.В. Лазарев, Л.А. Бальзамова, А.А. Смирнов</b> Медико-демографическая ситуация в Амурской области как основа здоровьесбережения	167	<b>A.A. Kalininskaya, A.V. Alekhovich, M.V. Kizeev, A.V. Lazarev, L.A. Balsamova, A.A. Smirnov</b> Medical and demographic situation in the Amur region as the basis of health preservation
<b>АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР / REVIEW</b>		
<b>АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / INTENSIVE CARE</b>		
<b>А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев, А.В. Моргун</b> Обоснование защиты нейроваскулярной единицы на клинической модели искусственного кровообращения	177	<b>A.A. Ivkin, E.V. Grigoriev, A.V. Morgun</b> Substantiation of protection of a neurovascular unit in the clinical model of cardiopulmonary bypass
<b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ / TO HELP PRACTITIONER</b>		
<b>КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY</b>		
<b>Д.Ю. Седых, Е.А. Павлова, О.Н. Хрячкова, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш</b> Лечение смешанной гипертриглицеридемии в условиях липидного центра (клинический случай)	184	<b>D.Yu. Sedykh, E.A. Pavlova, O.N. Hryachkova, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash</b> Experience of treating patients with mixed hypertriglyceridemia in a lipid center (clinical case)
<b>КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ / CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE</b>		
<b>О.М. Драпкина, О.Н. Джиоева, Е.А. Рогожкина, Е.Н. Шварц, А.Р. Киселев</b> Чрескожная неинвазивная вегетативная стимуляция: возможности и перспективы метода в практике специалистов по внутренним болезням	191	<b>O.M. Drapkina, O.N. Dzhioeva, E.A. Rogozhkina, E.N. Shvarts, A.R. Kiselev</b> Percutaneous non-invasive stimulation: possibilities and prospects of the method in the practice of specialists in internal diseases

### УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Четвертый номер журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» посвящен проблемам внедрения в медицинскую практику результатов фундаментальных и поисковых научных исследований «Протоколы клинической апробации и поисковые научные исследования: стандарты и алгоритмы». Из-за большого количества направленных для публикации в этом тематическом номере работ принято решение о его выпуске в гибридном формате: часть статей будут опубликованы только в электронном виде, что ни в коем случае не говорит об их вторичности, а лишь о высокой востребованности тематики «наука – практике».

Так, в двух передовых статьях номера актуализирована необходимость усовершенствования подходов к дооперационной оценке риска у больных перед коронарным шунтированием с учетом возраст-ассоциированных состояний (хрупкость, саркопенический синдром – Н.А. Терентьева и соавт.), а также описана важность использования методик психологического сопровождения пациентов с болезнями системы кровообращения (копинг-стратегии) для повышения эффективности программ первичной профилактики (Е.А. Захарьян и Р.Э. Ибрагимов). В статье коллег из Алтайского краевого кардиологического диспансера (О.В. Демчук и И.А. Сукманова) оценены частота и вклад острого повреждения почек при остром коронарном синдроме в развитие отдаленных сердечно-сосудистых событий. Несомненно, высокую клиническую значимость имеет раннее обнаружение острой дисфункции с использованием современных диагностических маркеров повреждения почечной ткани для превентивной нефропротективной терапии и органопротекции при острых ишемических состояниях. Работы специалистов Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (А.Н. Стасев и соавт., И.В. Двадцатов и коллеги) освещают современные подходы к хирургическому лечению недостаточности митрального клапана с учетом факторов риска репротезирования и результаты использования инновационного медицинского изделия – опорного кольца NeoRing производства ЗАО «НеоКор» – в рандомизированном клиническом исследовании. Оценка результатов применения в сердечно-сосудистой хирургии отечественных оригинальных медицинских изделий – важная составляющая деятельности научно-исследовательских учреждений хирургического профиля.

В постковидный период актуальной задачей для здравоохранения развитых стран становятся переоценка эффективности и оптимизация действующих организационных технологий оказания



медицинской помощи при болезнях системы кровообращения. Этой важной тематике посвящены статьи авторов из Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко и НИИ КПССЗ. Система здоровьесбережения нашей страны нуждается в научно-обоснованных технологиях первичной и вторичной профилактики социально значимых заболеваний, которые разрабатываются в ведущих научных центрах и должны более активно внедряться в первичное звено здравоохранения.

Среди ряда работ фундаментальной направленности, также представленных в номере, хотелось бы отметить исследование коллег из Санкт-Петербурга (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербургский государственный университет), которое посвящено перспективной теме – изучению передачи сигналов в эндотелии с помощью белковой рецепторной системы Notch. Такие исследования являются значимым научным заданием для развития будущих трансляционных направлений отечественной медицины.

Статьи, опубликованные онлайн, представляют интерес для практикующих врачей с позиции применения результатов проведенных поисковых научных исследований в лечении пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена, хронической сердечной недостаточностью, стабильной ишемической болезнью сердца.

Уверен, данный номер журнала будет интересен широкому кругу читателей – практикующим врачам, исследователям и организаторам здравоохранения. Будем рады вопросам и мнениям по опубликованным материалам. Наиболее развернутые комментарии с литературными ссылками будут вынесены в раздел «Письма читателей» и опубликованы отдельными статьями в будущих номерах журнала!

Главный редактор академик РАН  
Л.С. Барбараш

## Итоги гранта «Инновационная образовательная платформа «Врач Кузбасса 2030» Кемеровской областной общественной организации «Кузбасское научное общество кардиологов»

<https://mtmp42.ru/news/detail/v-kuzbasse-podvedeny-itogi-konkursa-na-predostavlenie-grantov-v-forme-subsidiy-nekommercheskim-organ>

Цель гранта – создание инновационной образовательной платформы для проведения на территории Кемеровской области – Кузбасса с октября по декабрь 2022 г. образовательных мероприятий, способствующих формированию гибких (софт-скиллс) и закрепляющих общих профессиональных навыков молодых и опытных специалистов системы здравоохранения в регионе для повышения качества оказания медицинской помощи.

Основные задачи гранта:

1) изучить мнение профессионального медицинского сообщества и населения Кузбасса об образе врача Кузбасса будущего через социологический опрос и форсайт-сессии, направленные на выявление знаний современных требований к качеству оказания медицинской помощи, отношения медицинского работника и общества к перспективам профессии;

2) разработать содержание основных мероприятий в рамках образовательной платформы;

3) вовлечь профессиональное медицинское сообщество и заинтересованные стороны общества к участию в проекте;

4) организовать рекламную кампанию для вовлечения широкого круга медицинского сообщества в мероприятия проекта;

5) провести четыре образовательных мероприятия: круглый стол, мастер-класс, онлайн-школу и образовательный форум.

Команда проекта состояла из сотрудников НИИ КПССЗ, руководитель проекта – Г.В. Артамонова, доктор медицинских наук, профессор заместитель директора по научной работе, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях. Контакты: +7 (903) 907-01-53, [artamonova@kemcardio.ru](mailto:artamonova@kemcardio.ru)

С 28 октября по 2 декабря 2022 г. на образовательной платформе представлены 28 докладов, два мастер-класса и одна стратегическая сессия. Выступили 33 докладчика, во всех мероприятиях приняли участие в очно-заочном формате свыше тысячи участников.

По результатам онлайн-опроса установлено, что 91,5% слушателей оценили полезность такого проекта на 7–10 баллов (в том числе 53,8% на 10 баллов) при максимальной оценке 10 баллов, 93,8% отметили, что посоветуют другим посетить такое мероприятие.

Все материалы образовательной платформы

размещены на сайте конференций НИИ КПССЗ: <https://events.kemcardio.ru/all>

По итогам круглого стола «Актуальные вопросы подготовки кадров для здравоохранения Кемеровской области. Образ врача будущего в Кузбассе» в рамках образовательной платформы «Врач Кузбасса 2030» (28.11.2022 г., НИИ КПССЗ, Кемерово) предложены следующие рекомендации по совершенствованию процесса подготовки кадров для здравоохранения Кемеровской области – Кузбасса:

- С целью координации усилий по разработке стратегии профессионального медицинского образования в Кузбассе, а также для координации формирования единой концепции подготовки медицинских кадров в регионе сформировать при Министерстве здравоохранения Кузбасса Координационный совет образовательных организаций медицинского профиля из числа высших и средних учебных заведений и представителей ведущих медицинских организаций.

- Предложить всем заинтересованным образовательным организациям медицинского профиля в Кузбассе делегировать в Координационный совет образовательных организаций медицинского профиля своих представителей.

- Для закрепления молодых специалистов медицинского профиля в медицинских организациях сельских районов и малых городов Кузбасса силами входящих в Координационный совет участников организовать программу информационно-методической поддержки деятельности молодых специалистов медицинского профиля.

- Обучить силами входящих в Координационный совет образовательных организаций молодых специалистов медицинского профиля в медицинских организациях сельских районов и малых городов Кузбасса основам применения современных управленческих технологий в работе руководителей среднего звена, врача/среднего медицинского персонала; оказывать методическую поддержку в части использования в практической деятельности врача и СМП современных подходов к диагностике и лечению, клинических рекомендаций.

- Поддерживать профориентационные программы высших и средних учебных заведений Кузбасса для повышения мотивации школьников к выбору профессии медицинского работника и поступления в учебное заведение Кузбасса.



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-7-12

## КОПИНГ-СТРАТЕГИИ И ОТНОШЕНИЕ К ЗДОРОВЬЮ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Е.А. Захарьян, Р.Э. Ибрагимова

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295051

### Основные положения

- Доказана важность психологических скринингов и штатной психологической помощи в кардиологических отделениях. Впервые выявлен преобладающий копинг у кардиологических больных хирургического и терапевтического профиля.

<b>Актуальность</b>	Одной из гипотез, объясняющих, почему пациенты с одинаковым заболеванием, течением, прогнозом и условиями лечения имеют разный исход, является влияние внутренних психологических резервов в борьбе с болезнью. Еще в 1984 г. А.Б. Смулевич выявил взаимосвязь соматического клинического синдрома и психического состояния пациента.
<b>Цель</b>	Определение характерного копинга и отношения к здоровью у больных кардиологического отделения хирургического и терапевтического профиля.
<b>Материалы и методы</b>	В исследование вошли 122 пациента многопрофильного республиканского медицинского центра ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко»: первую группу составили больные, находившиеся на стационарном лечении в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (61 человек); вторую группу – пациенты 1-го кардиологического отделения (61 человек). Методика определения копинг-стратегий включала опросник Р. Лазаруса и С. Фолкман 1988 г. «Способы совладающего поведения». Для изучения особенностей отношения к здоровью использован опросник, разработанный Р.А. Березовской в 2005 г.
<b>Результаты</b>	У пациентов хирургического профиля преобладала стратегия активных действий, у больных терапевтического отделения – дистанцирование и бегство-избегание. Отмечена корреляция между характерным копингом и отношением к здоровью: стратегии активных действий сопровождаются высоким поведенческим, когнитивным и эмоциональным аспектами. Обратная корреляция выявлена при типах дистанцирования и бегства-избегания.
<b>Заключение</b>	Психологический комфорт и правильное отношение пациента к болезни служит важным этапом реабилитации, что подтверждает значимость психометрического скрининга у больных кардиологического профиля. Для скрининг-тестов и дальнейшей коррекции целесообразно введение в работу кардиологических отделений штатного психотерапевта.
<b>Ключевые слова</b>	Копинг-стратегия • Отношение к здоровью • Совладающее поведение • Кардиология • Клиническая реабилитация

Поступила в редакцию: 26.10.2022; поступила после доработки: 07.11.2022; принята к печати: 05.12.2022

## COPING STRATEGIES AND ATTITUDES TOWARDS HEALTH IN CARDIAC PATIENTS

E.A. Zakharyan, R.E. Ibragimova

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7, Lenina Blvd., Simferopol, Crimea, Russian Federation, 295051

### Highlights

- The importance of psychological assessment and psychological support in Cardiology Departments has been demonstrated. For the first time, predominant coping strategy in cardiac patients was revealed.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ

Для корреспонденции: Регина Энверовна Ибрагимова, irregina.2000@mail.ru; адрес: бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295051

Corresponding author: Regina E. Ibragimova, irregina.2000@mail.ru; address: 5/7, Lenina Blvd., Simferopol, Crimea, Russian Federation, 295051

<b>Background</b>	Why do patients with the same disease, disease course, prognosis and treatment have different outcomes? One hypothesis points to the influence of internal resources used in coping with the disease. A.B. Smulewicz in 1984 identified the association between the clinical symptoms and mental state of the patient.
<b>Aim</b>	To determine characteristics of coping behavior and attitude toward health in cardiac patients from Surgical and Therapeutic Departments.
<b>Methods</b>	122 patients admitted to the State Autonomous Healthcare Institution “N.A. Semashko Republican Clinical Hospital” were included in the study. The 1 <sup>st</sup> group consisted of in-patients from the Department of Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders and Electrical Cardiac Stimulation (61 patients); the 2 <sup>nd</sup> group consisted of patients from the 1 <sup>st</sup> Cardiology Department (61 patients). A questionnaire developed by R. Lazarus and S. Folkman in 1988 was used to determine coping strategies, and a questionnaire developed by R. A. Berezovskaya in 2005 was used to assess attitudes towards health.
<b>Results</b>	Active coping strategy predominates in surgical patients, and distancing and avoidant strategies predominate in therapeutic patients. Correlation between characteristics of coping strategy and attitudes toward health was analyzed: active coping strategies are accompanied by high behavioral, cognitive, and emotional aspects. An inverse correlation is noted in distancing and avoidant coping strategies.
<b>Conclusion</b>	Psychological comfort and correct attitude of patient to his/her disease is an important part of rehabilitation that highlights the significance of psychometric testing in cardiac patients.
<b>Keywords</b>	Coping strategies • Attitude toward health • Coping behavior • Cardiology • Clinical rehabilitation

*Received: 26.10.2022; received in revised form: 07.11.2022; accepted: 05.12.2022*

## Введение

Во второй половине 20-го века американскими психологами Ричардом Лазарусом и Сьюзен Фолкман предложено определение понятия копинг-стратегий как непрерывно меняющихся когнитивных и поведенческих попыток справиться со специфическими внешними и/или внутренними требованиями, которые оцениваются как чрезмерные или превышающие ресурсы человека [1]. На сегодняшний день изучение копингов и условий их формирования входит в сферу интересов не только психологов, но и клиницистов. В результате многочисленных исследований, проведенных в последние годы, отмечена корреляция между преобладающей стратегией совпадающего поведения и течением ряда заболеваний [2–5]. Копинг выступает динамическим показателем, поскольку находится под постоянным влиянием внешних и внутренних трансформаций [6]. Копинговые действия формируются как под влиянием личных качеств, детерминированных генетически, так и субъективной оценки, которую можно модифицировать повышением уровня осведомленности о заболевании, обеспечением постоянной социальной поддержки и созданием стратегии решения проблемы. Э. Хайм выделяет три иерархические структуры психики, в которых развиваются копинг-стратегии: эмоциональную, когнитивную, поведенческую [6]. Схожая иерар-

хическая структура образует понятие «отношение к здоровью».

Отношение к здоровью определяют как систему личных связей с окружающими процессами, сохраняющих или угнетающих здоровье, а также как субъективную оценку собственного здоровья [7]. Последние годы проблему отношения к здоровью интенсивно изучают и рассматривают на основе четырех компонентов: когнитивного, эмоционального, поведенческого и ценностно-мотивационного.

Копинг-стратегии формируются с учетом копинг-ресурсов личности – совокупности условий, способствующих преодолению стресса. Выделяют следующие их виды: физические (здоровье, выносливость); социальные (индивидуальная социальная сеть, социально-поддерживающие системы); психологические (убеждение, устойчивая самооценка, общительность, интеллект, мораль, юмор); материальные (деньги, оборудование) [6]. Отношение к здоровью принадлежит психологическим копинг-ресурсам и является модифицируемым компонентом. В 1984 г. А.Б. Смулевич продемонстрировал реализацию кардиологической соматической патологии (манифестации) посредством психогенного воздействия как на ранних стадиях ее развития (латентный этап), так и при сформировавшемся клиническом синдроме [8]. Соответственно, можно предположить, что данная категория больных

имеет ряд особенностей при формировании стратегии совладающего поведения, что может влиять на течение заболевания.

**Цель представленной работы** – изучение копинг-стратегий и отношения к здоровью у больных кардиологического профиля.

### Материалы и методы

В исследование вошли 122 пациента многопрофильного республиканского медицинского центра ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко»: первую группу составили больные, находившиеся на стационарном лечении в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (61 человек); вторую группу – пациенты 1-го кардиологического отделения (61 человек). Средний возраст больных составил  $65,1 \pm 1,9$  года (59 мужчин и 63 женщины). Всем пациентам первой группы имплантирован искусственный водитель ритма в связи с наличием сложных нарушений проводимости в сроки от 2 до 5 дней до момента анкетирования; вторая группа была представлена кардиологическими больными терапевтического профиля. Все лица, участвовавшие в исследовании, подписывали информированное добровольное согласие. Методика определения копинг-стратегий включала опросник Р. Лазаруса и С. Фолкман 1988 г. «Способы совладающего поведения». Для изучения особенностей отношения к здоровью использован опросник, разработанный Р.А. Березовской в 2005 г. Ранее проведено пилотное исследование с 31 участником [9, 10]. Полученные результаты обработаны в программе Statistica 7.0 (StatSoft., США).

### Результаты

Стратегия активных действий превалировала у 83,6% ( $p < 0,0001$ ) опрошенных больных с искусственным водителем ритма. У пациентов терапевтического профиля преобладало совладающее поведение по типу дистанцирования (65,6%,  $p < 0,001$ ) и бегства-избегания (68,8%,  $p < 0,001$ ). Стратегия поиска социальной поддержки выражена у обеих групп в равном количестве (49,2 и 54,0 % соответственно).

При анализе показателей отношения к здоровью в обеих группах не выявлено существенной разницы, в связи с чем последующие данные представлены для двух групп комплексно. Анализ ответов шкалы ценностно-мотивационного аспекта продемонстрировал, что абсолютное количество – 100% ( $p < 0,0001$ ) пациентов – оценивают здоровье как доминантную сферу, 32,8% считают здоровье фактором успеха в жизни.

Поведенческий аспект отражает предпринятые меры профилактики для сохранения здоровья. Анализ данных показал низкий уровень заинтересованности в активной профилактике: 15,6% ( $p < 0,0001$ )

опрошенных регулярно занимаются физическими упражнениями, 21,3% ( $p < 0,0001$ ) придерживаются диеты и следят за весом, 51,6% избегают вредных привычек.

Эмоциональный (чувственный, аффективный) аспект отражает личные переживания и психологическую стойкость больного к ухудшению здоровья. Абсолютно число – 100% ( $p < 0,0001$ ) пациентов – отмечали, что отсутствие проблем со здоровьем сопровождается полным психологическим спокойствием; известие об ухудшении здоровья 49,2% принимали спокойно; 50,8% чувствовали сожаление, озабоченность.

Когнитивный компонент в обеих группах (97,5% респондентов) был основан на информации, полученной из средств массовой информации.

В ходе исследования обнаружена корреляционная взаимосвязь преобладающего типа совладающего поведения и отношения к здоровью. Можно заметить, что значительная часть исследуемых со стратегией активных действий имеют выраженный поведенческий (55,0% представителей данного копинга), эмоциональный (88,2%) и когнитивный (52,9%) компоненты.

У людей со стратегией дистанцирования выявлена высокая тревожность при информировании об ухудшении здоровья (75,0% представителей данных копингов), источником информации о здоровье исключительно или в большей степени являются средства массовой информации (87,5%), пациенты склонны перекладывать ответственность на других.

### Обсуждение

На сегодняшний день существует значительное количество классификаций копинг-стратегий, ни одна из которых полностью не раскрывает их многообразие, обусловленное многочисленными комбинациями результатов влияющих факторов. Классической версией считается классификация Р. Лазаруса, основанная на первичной (субъективной) и вторичной (когнитивной) оценке. Данная классификация включает четыре группы копингов: стратегии активных действий (конфронтация, принятие ответственности, планирование решения проблемы); стратегии контроля (самоконтроль и положительная переоценка); стратегии ухода (дистанцирование и бегство-избегание); стратегия поиска социальной поддержки [11].

В данном исследовании участники разделены на две клинические группы: хирургического и терапевтического профиля. В ходе работы мы зафиксировали формирование копинга под воздействием разного уровня стресса: имплантация искусственного водителя ритма или плановая госпитализация в кардиологическое отделение.

Стратегии активных действий, преобладавшие в группе с искусственным водителем ритма,

демонстрировали ряд положительных особенностей пациентов: высокую резистентность к трудностям, энергичность и предприимчивость в решении проблемы, умение отстаивать собственные интересы, наличие внутренних ресурсов для купирования тревоги, навык создания алгоритма решения проблемы. К минусам данной категории копингов относятся возможная эмоциональная гиперболизация, невосприятие мнения профессионала.

Для больных терапевтического профиля в большей степени были характерны стратегии ухода: дистанцирование и бегство-избегание. Дистанцирование предполагает попытки преодоления негативных переживаний проблемы с помощью субъективного снижения ее значимости и степени эмоциональной вовлеченности в нее, переключения внимания на другие актуальные сферы деятельности. Представители данного копинга сознательно отказываются от осмысления проблемы, предпочитая поиск возможных положительных сторон ситуации. Однако существует угроза обесценивания собственных эмоций и чувств, возможны субъективное снижение важности заболевания и отсутствие действий, направленных на лечение. При совладающем поведении по типу бегства-избегания наблюдается несознательное отрицание или игнорирование проблемы, уклонение от ответственности и действий по разрешению возникших трудностей, делегирование ответственности за происходящее на окружение. Для данных пациентов характерны тревога, связанная с надеждой на положительный исход, а также уход от реальности путем постоянного фантазирования. Бегство-избегание может быть двух типов: когнитивное и эмоциональное [12]. Когнитивное избегание – это отвлечение от проблемы, смещение фокуса на другие сферы деятельности. Эмоциональное подразумевает избегание собственных чувств и переживаний, подавление собственных эмоций. В первом случае копинг эффективен, так как позволяет за счет других сфер деятельности избежать рециркуляции негативных эмоций, связанных с полученным отрицательным опытом. В ситуации с эмоциональным избеганием возможно накопление и усиление негативных эмоций с последующим ухудшением психоэмоционального состояния человека.

В обеих группах распространенным копингом стал поиск социальной поддержки. Данный результат можно объяснить желанием разделения эмоций, ответственности за принятые решения, так как собственных личностных ресурсов недостаточно. Пациенты имели тенденцию к переживанию чувства беспомощности и несостоятельности, нуждались в информационной и социальной поддержке, а также сочувствии и сострадании, защите и чувстве защищенности. У таких людей часто наблюдается перенятие чужого опыта, постоянное проговаривание проблемы с целью снижения внутреннего эмоци-

онального напряжения. Значительный минус данного копинга – сильная подверженность большому мнению близкого окружения, которое может противоречить научному взгляду на заболевание [13].

При анализе особенностей отношения к здоровью среди пациентов кардиологического профиля в обеих группах оценка ценностно-мотивационного аспекта показала высокую субъективную значимость здоровья, понимание здоровья как ресурса и неотъемлемого компонента в реализации собственных целей и задач.

Оценка поведенческого компонента продемонстрировала низкий уровень заинтересованности. Отсутствие активных мер профилактики, несмотря на высокую субъективную значимость, объясняют высокой занятостью, отсутствием мотивации на регулярной основе, нехваткой соответствующих условий и материальных возможностей. Эмоциональный компонент отношения свидетельствует о том, что отсутствие проблем со здоровьем сопровождается полным психологическим спокойствием. Когнитивный компонент характеризует уровень осведомленности человека о своем здоровье, понимания его роли в жизнедеятельности, знания основных факторов, способных оказывать как повреждающее, так и укрепляющее влияние на здоровье [14].

Пациенты со стратегией активных действий чаще соблюдают диету, удерживают здоровый вес, регулярно занимаются физкультурой, интересуются закаливанием; обладают эмоциональным резервом – спокойно воспринимают известие об ухудшении здоровья, основным достоверным источником информации о здоровье считают медицинских работников и научно-популярную литературу. Благодаря истинным понятиям здоровья отсутствует эффект катастрофизации проблемы, что обуславливает выраженный эмоциональный аспект. Соблюдение диеты и наличие регулярной активности – выработанная дисциплина, способствующая здоровому переходу на режим, предписанный врачом.

Стратегию дистанцирования можно отнести к наиболее дезадаптивным, так как она не подразумевает нацеленности на решение проблемы, пациенты не имеют достаточное количество внутренних резервов в борьбе с заболеванием, поэтому пытаются дистанцироваться от происходящей ситуации.

Проведенный анализ свидетельствует о формировании наиболее адаптивных копингов у людей, имеющих мощную социальную поддержку, высокую осведомленность о своем здоровье и ведущих здоровый образ жизни. У каждого исследуемого отмечена комбинация копингов, из которых наиболее эффективными можно назвать копинг-стратегии активных действий, поиск социальной поддержки и когнитивное бегство-избегание, так как данные модели позволяют рационально оценить и активно преодолеть возникающие проблемы.

Представители указанных копингов способны адекватно планировать решение проблемы с использованием внутренних ресурсов, а также привлечением внешних. В случае с реагированием на независимую от них ситуацию могут переключаться на когнитивное бегство. Активное преодоление и когнитивное избегание способствуют закреплению психоэмоциональной стабильности. Менее адаптивные стратегии – дистанцирование и эмоциональное бегство-избегание, для которых характерна недостаточная оценка тяжести заболевания за счет снижения степени его значимости. Учитывая, что копинг является динамическим показателем, очевидна необходимость рассматривать его не как совокупность взаимоисключающих категорий, а как гибкий многогранный процесс, при котором различные адаптивные классификационные формы перетекают друг в друга, создавая благоприятную психоэмоциональную адаптацию. Таким образом, на начальных этапах эффективно появление активного совладания с фокусировкой на проблеме, что минимизирует стрессовую связь среды и личности, позволяет в полной мере прочувствовать эмоции, отразиться негативный опыт и предпринять необходимые меры, направленные на излечение с последующей сменой на когнитивное дистанцирование с поддержкой окружения (поиск социальной поддержки), включающее восполнение положительного эмоционального опыта при физической возможности смещения доминанты на другие сферы жизни. Однако индивидуальная комбинация должна быть создана исходя из внутренних резервов на активное преодоление, что свидетельствует о необходимости введения в постоянный штат кар-

диологических отделений психотерапевта, задача которого заключалась бы в оценке исходных показателей и проведении терапии для формирования у больных эффективных копингов.

### Заключение

Психологический комфорт и правильное отношение пациента к болезни служит важным этапом реабилитации, что подтверждает значимость психометрического скрининга у больных кардиологического профиля. Данное исследование необходимо для своевременного выявления ошибочных установок относительно кардиологической патологии, а также фиксирования дезадаптивного совладающего поведения. Для скрининг-тестов и дальнейшей коррекции целесообразно введение в работу кардиологических отделений штатного психотерапевта. Ранняя психологическая реабилитация предотвращает неблагоприятные последствия медицинского порядка [15], а также способствует своевременному социальному включению. Быстрое социальное восстановление сохраняет качество жизни пациента, профессиональный статус, что в свою очередь снижает процент суицидальных исходов и инвалидизации.

### Конфликт интересов

Е.А. Захарьян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.Э. Ибрагимов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Захарьян Елена Аркадьевна*, кандидат медицинских наук доцент кафедры внутренней медицины № 1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7384-9705

*Ибрагимов Регина Энверовна*, студент кафедры внутренней медицины № 1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0734-9400

### Author Information Form

*Zakharyan Elena A.*, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No. 1, “Medical Academy named after S.I. Georgievsky” of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7384-9705

*Ibragimova Regina E.*, Student at the Department of Internal Medicine No. 1, “Medical Academy named after S.I. Georgievsky” of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0734-9400

### Вклад авторов в статью

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

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

### Author Contribution Statement

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мирблок А. К понятию копинг-стратегии поведения. Вестник Ереванского университета. Философия, Психология. 2013; 139 (4): 70-77.
2. Дибривная К.А., Ениколопова Е.В., Зубкова Ю.В., Бойко А.Н. Особенности совладающего поведения (копинг-стратегий) у больных рассеянным склерозом (обзор). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2013;113(2-2):48-52.
3. Мотовилин О. Г., Шишкова Ю. А., Суркова Е. В. Стратегии совладания (копинг-стратегии) у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа на инсулинотерапии: связь с эмоциональным благополучием и уровнем гликемического контроля. Сахарный диабет. 2015; 18 (4): 41-47
4. Ялтонский В.М., Абросимов И.Н. Совладающее с болезнью поведение взрослых с муковисцидозом. Национальный психологический журнал. 2014; 15 (3):60-65.
5. Guan T., Santacroce S.J., Chen D.G., Song L. Illness uncertainty, coping, and quality of life among patients with prostate cancer. Psychooncology. 2020;29(6):1019-1025. doi: 10.1002/pon.5372.
6. Церковский А. Л. Современные взгляды на копинг-проблему. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2006; 5 (3):1-15.
7. Иерусалимцева О. В. Психологические аспекты феноменов здоровья и отношения к здоровью. Психологические науки: теория и практика: материалы I Междунар. науч. конф. Москва : Буки-Веди; 2012. с. 76-78.
8. Смудевич А. Б., Тиганов А.С., Дубницкая Э.Б. и др. Ипохондрия и соматоморфные расстройства. Москва:Институт психотерапии и клинической психологии; 1984.
9. Захарьян Е. А., Ибрагимова Р. Э. Основные копинг-стратегии у пациентов после имплантации искусственного водителя ритма. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021; 10(S2): 141-141.
10. Захарьян, Е. А., Ибрагимова Р. Э. Копинг-стратегии у пациентов кардиологического профиля. Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: материалы всероссийской научно-практической конференции; 2021 10–11 июня. Чита: Редакционно-издательский центр Читинской государственной медицинской академии; 2021. с. 47-49.
11. Monteiro A.M.F., Santos R.L., Kimura N., Baptista M.A.T., Dourado M.C.N. Coping strategies among caregivers of people with Alzheimer disease: a systematic review. Trends Psychiatry Psychother. 2018;40(3):258-268. doi: 10.1590/2237-6089-2017-0065.
12. Stanisławski K. The Coping Circumplex Model: An Integrative Model of the Structure of Coping With Stress. Front Psychol. 2019;10:694. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00694.
13. Samami E., Elyasi F., Mousavinasab S.N., Shojaee L., Zaboli E., Shahhosseini Z. The effect of a supportive program on coping strategies and stress in women diagnosed with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. Nurs Open. 2021;8(3):1157-1167. doi: 10.1002/nop2.728.
14. Janiszewska M., Barańska A., Kanecki K., Karpińska A., Firlej E., Bogdan M. Coping strategies observed in women with rheumatoid arthritis. Ann Agric Environ Med. 2020;27(3):401-406. doi: 10.26444/aaem/110958.
15. Lynggaard V., Nielsen C.V., Zwisler A.D., Taylor R.S., May O. The patient education - Learning and Coping Strategies - improves adherence in cardiac rehabilitation (LC-REHAB): A randomised controlled trial. Int J Cardiol. 2017;236:65-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.051.

## REFERENCES

1. Mirbloch A. Towards a Concept of Coping Behavioural Strategies. Vestnik (Herald) of Yerevan University. Philosophy, Psychology. 2013; 139 (4): 70-77. (In Russian)
2. Dibrivnaia K.A., Enikolopova E.V., Zubkova Iu.V., Boiko A.N. Characteristics of coping strategies in patients with multiple sclerosis (review). Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2013;113(2-2):48-52. (In Russian)
3. Motovilina O.G., Shishkova Y.A., Surkova E.V. Coping strategies in patients with type 1 and type 2 diabetes on insulin therapy: relationship to emotional well-being and glycemic control. Diabetes mellitus. 2015;18(4):41-47. (In Russian)
4. Yaltonsky V.M., Abrosimov I.N. Coping behaviour in adults with cystic fibrosis. National Psychological Journal. 2014;.15 (3):60-65. (In Russian)
5. Guan T., Santacroce S.J., Chen D.G., Song L. Illness uncertainty, coping, and quality of life among patients with prostate cancer. Psychooncology. 2020;29(6):1019-1025. doi: 10.1002/pon.5372.
6. Tserkovsky A. L. Modern views on the coping problem. Vestnik of Vitebsk State Medical University. 2006; 5 (3):1-15. (In Russian)
7. Jerusalemstseva O. V. Psychological aspects of health phenomena and attitudes to health. Psychological Sciences: Theory and Practice: materials of the I Intern. scientific conf. Moscow: Buki Vedi; 2012. p. 76-78. (In Russian)
8. Smulewicz A. B., Tiganov A.S., Dubnitskaya E.B. et.al. Hypochondria and somatomorphic disorders: Institute of Psychotherapy and Clinical Psychology; 1984. (In Russian)
9. Zakharyan E. A. A., Ibragimova R. E. Main coping strategies in patients after implantation of an articular rhythm director. Complex problems of cardiovascular diseases. 2021; 10 (S2): 141-141. (In Russian)
10. Zakharyan, E. A., Ibragimova, R. E. Coping strategies in patients with cardiology profile. Actual problems of psychiatry and narcology in modern conditions: materials of All-Russian scientific-practical conference; 2021 10-11 June. Chita: Publishing Centre of Chita State Medical Academy; 2021. p. 47-49. (In Russian)
11. Monteiro A.M.F., Santos R.L., Kimura N., Baptista M.A.T., Dourado M.C.N. Coping strategies among caregivers of people with Alzheimer disease: a systematic review. Trends Psychiatry Psychother. 2018;40(3):258-268. doi: 10.1590/2237-6089-2017-0065.
12. Stanisławski K. The Coping Circumplex Model: An Integrative Model of the Structure of Coping With Stress. Front Psychol. 2019;10:694. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00694.
13. Samami E., Elyasi F., Mousavinasab S.N., Shojaee L., Zaboli E., Shahhosseini Z. The effect of a supportive program on coping strategies and stress in women diagnosed with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. Nurs Open. 2021;8(3):1157-1167. doi: 10.1002/nop2.728.
14. Janiszewska M., Barańska A., Kanecki K., Karpińska A., Firlej E., Bogdan M. Coping strategies observed in women with rheumatoid arthritis. Ann Agric Environ Med. 2020;27(3):401-406. doi: 10.26444/aaem/110958.
15. Lynggaard V., Nielsen C.V., Zwisler A.D., Taylor R.S., May O. The patient education - Learning and Coping Strategies - improves adherence in cardiac rehabilitation (LC-REHAB): A randomised controlled trial. Int J Cardiol. 2017;236:65-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.051.

**Для цитирования:** Захарьян Е.А., Ибрагимова Р.Э. Копинг-стратегии и отношение к здоровью у пациентов кардиологического профиля. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4): 7-12. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-7-12

**To cite:** Zakharyan E.A., Ibragimova R.E. Coping strategies and attitudes towards health in cardiac patients. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4): 7-12. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-7-12

УДК 616.12-005.4-089-06

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-13-24

## ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫМИ СИНДРОМАМИ ПРИ ПЛАНОВОМ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ

Н.А. Терентьева, Н.А. Галимова, Е.Д. Баздырев, К.Е. Кривошапова, Д.П. Цыганкова, С.В. Иванов, В.Л. Масенко, А.Н. Коков, О.Л. Барбараш

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

### Основные положения

- Пациенты с ишемической болезнью сердца и возраст-ассоциированными синдромами (саркопения, остеопенический синдром, остеосаркопения), перенесшие плановое коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, в большей степени подвержены сердечно-сосудистым осложнениям и смерти, а также неинфекционным осложнениям, связанным с хирургическим лечением.
- Наряду с традиционными предикторами (возраст, сахарный диабет, ранее перенесенный инфаркт миокарда и инсульт, онкопатология) исходное нарушение костно-мышечной функции и его варианты (саркопения, остеопенический синдром, остеосаркопения) относятся к факторам неблагоприятного течения госпитального периода планового коронарного шунтирования.

### Цель

Оценить факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с учетом возраст-ассоциированных синдромов (саркопения, остеопенический синдром, остеосаркопения), направленных на плановое коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения.

### Материалы и методы

Проведено одноцентровое исследование 387 больных ИБС, поступивших для планового коронарного шунтирования. С учетом диагностированных возраст-ассоциированных синдромов сформированы четыре группы. Первая группа – 52 (13,4%) пациента с изолированной саркопенией, вторая – 28 (7,2%) больных изолированной остеопенией (остеопения/остеопороз), третья – 25 (6,5%) пациентов с остеосаркопенией, четвертую группу составили 282 (72,9%) участника с ИБС без нарушений костно-мышечного статуса (КМС). Проанализированы факторы риска развития комбинированной конечной точки, объединявшей сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, пароксизм фибрилляции предсердий, нарушение проводимости) и смерть, а также неинфекционные осложнения (геморрагическое осложнение, потребовавшее рестернотомии, пневмо- и гидроторакс с плевральной пункцией).

### Результаты

Комбинированную конечную точку чаще регистрировали среди больных изолированной остеопенией (I группа – 9,6%, II группа – 32,1%, III группа – 12%, IV группа – 12,8%;  $p = 0,029$ ), неинфекционные осложнения – у пациентов с изолированной саркопенией и остеосаркопенией (I группа – 17,3%, II группа – 7,1%, III группа – 12%, IV группа – 5,3%;  $p = 0,002$ ). Нарушение КМС сопряжено с риском развития комбинированной конечной точки (отношение шансов (ОШ) 1,73,  $p = 0,035$ ), при этом изолированная остеопения увеличивала этот риск в три раза (ОШ 3,01,  $p = 0,046$ ). Также нарушение КМС ассоциировано с ростом неинфекционных осложнений (ОШ 1,71,  $p = 0,026$ ), в частности при изолированной саркопении (ОШ 2,02,  $p = 0,034$ ). Расчет рангов значимости вклада факторов в риск развития комбинированной конечной точки показал наличие остеопенического синдрома (100 у.е.), ранее перенесенного инсульта (88 у.е.) и ИМ (85 у.е.). Риск неинфекционных осложнений ассоциирован с перенесенными ранее ишемическими событиями (уровень рангов для ИМ – 100 у.е., для инсульта – 75 у.е.), а также с нарушениями КМС (89 у.е.) и его вариантами (остеосаркопения – 77 у.е., остеопения – 69 у.е., саркопения – 52 у.е.).

Для корреспонденции: Наталья Александровна Терентьева, [terentevan577@gmail.com](mailto:terentevan577@gmail.com); адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Natalia A. Terentyeva, [terentevan577@gmail.com](mailto:terentevan577@gmail.com); address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

**Заключение** Возраст-ассоциированные состояния, сопровождающие нарушение КМС, увеличивают риск развития комбинированной конечной точки и неинфекционных осложнений в 1,7–3,1 раза.

**Ключевые слова** Саркопения • Остеопения • Остеопороз • Остеосаркопения • Ишемическая болезнь сердца • Костно-мышечный статус • Коронарное шунтирование • Осложнения

*Поступила в редакцию: 12.08.2022; поступила после доработки: 15.10.2022; принята к печати: 03.11.2022*

## RISK FACTORS FOR UNFAVORABLE PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND AGE-RELATED DISORDERS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

N.A. Terentyeva, N.A. Galimova, E.D. Bazdyrev, K.E. Krivoshapova, D.P. Tsygankova, S.V. Ivanov, V.L. Masenko, A.N. Kokov, O.L. Barbarash

*Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

### Highlights

- Patients with coronary artery disease and age-related disorders (sarcopenia, osteopenic syndrome, osteosarcopenia) who underwent elective on-pump coronary artery bypass grafting are at higher risk of developing cardiovascular complications, non-infectious complications, and death.
- Musculoskeletal disorders (sarcopenia, osteopenic syndrome, osteosarcopenia) in combination with traditional predictors (age, diabetes mellitus, prior myocardial infarction and stroke, cancer) are risk factors for unfavorable prognosis of postoperative period of coronary artery bypass grafting.

**Aim** To assess risk factors for unfavorable prognosis in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing elective on-pump coronary artery bypass grafting, taking into account age-related disorders (sarcopenia, osteopenic syndrome, osteosarcopenia).

**Methods** This single-center study included 387 CAD patients admitted for elective coronary artery bypass grafting. Taking into account the diagnosed age-related disorders, four groups of patients were formed. The first group consisted of 52 (13.4%) patients with sarcopenia, the second group was comprised of 28 (7.2%) patients with osteopenia (osteopenia/osteoporosis), the third group included 25 (6.5%) patients with osteosarcopenia, and the fourth group consisted of 282 (72.9%) participants with coronary artery disease and without musculoskeletal disorders (MSD). Risk factors for a composite endpoint (myocardial infarction, stroke, paroxysmal atrial fibrillation, cardiac rhythm disturbances) and death, and non-infectious complications (rethoracotomy for bleeding, pneumothorax aspiration and thoracentesis) were assessed.

**Results** The composite endpoint occurred more frequently in patients with osteopenia (group I – 9.6%, group II – 32.1%, group III – 12%, group IV – 12.8%;  $p = 0.029$ ), and non-infectious complications occurred more frequently in patients with sarcopenia and osteosarcopenia (group I – 17.3%, group II – 7.1%, group III – 12%, group IV – 5.3%;  $p = 0.002$ ). MSD were associated with the risk of composite endpoint (odds ratio (OR) 1.73,  $p = 0.035$ ), and osteopenia increased it three-fold (OR 3.01,  $p = 0.046$ ). Moreover, MSD were associated with higher risk of non-infectious complications (OR 1.71,  $p = 0.026$ ), especially in patients with sarcopenia (OR 2.02,  $p = 0.034$ ). The assessment of risk factors for unfavorable prognosis highlighted the presence of osteopenic syndrome (100 CU), prior stroke (88 CU) and myocardial infarction (85 CU). The risk of non-infectious complications was associated with prior ischemic events (ranking level for myocardial infarction – 100 CU, stroke – 75 CU), and MSD (89 CU) and its types (osteosarcopenia – 77 CU, osteopenia – 69 CU, sarcopenia – 52 CU).

**Conclusion** Age-related disorders in combination with MSD increase the risk of a composite endpoint and non-infectious complications by one to three times.

**Keywords** Sarcopenia • Osteopenia • Osteoporosis • Osteosarcopenia • Coronary artery disease • Musculoskeletal disorders • Coronary artery bypass grafting • Complications

*Received: 12.08.2022; received in revised form: 15.10.2022; accepted: 03.11.2022*

### Список сокращений

ДИ – доверительный интервал	КШ – коронарное шунтирование
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ОШ – отношение шансов
ИМ – инфаркт миокарда	СД – сахарный диабет
КМС – костно-мышечный статус	

## Введение

Хирургическая реваскуляризация миокарда – один из видов лечения ишемической болезни сердца (ИБС). У пациентов со множественными гемодинамически значимыми атеросклеротическими поражениями коронарных артерий, ствола левой коронарной артерии, систолической дисфункцией «золотым стандартом» реваскуляризации служит коронарное шунтирование (КШ) [1–3]. В настоящее время в США около 200 тыс. больных получают КШ каждый год [4]. В Российской Федерации ежегодно выполняют в среднем 30–40 тыс. процедур КШ (2018 г. – 39 216, 2019 г. – 40 313, 2020 г. – 29 792 операции) [5].

По мере применения данного вида хирургического вмешательства усовершенствованы мастерство хирургов и методики выполнения (использование артериальных трансплантатов, КШ на работающем сердце, малоинвазивное КШ), внедрены оценочные шкалы риска, изучены основные факторы риска неблагоприятного прогноза, что, несомненно, способствовало улучшению ранних и отдаленных результатов оперативного лечения. В настоящее время прогнозирование риска неблагоприятного исхода основано на таких известных факторах, как возраст, пол, сопутствующие заболевания (ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и др.), в ряде случаев – генетические особенности. С учетом увеличения доли пожилых больных, подвергающихся коронарной реваскуляризации, логичным представляется изучение не только традиционных факторов риска, но и возраст-ассоциированных состояний, которые неизбежно сопровождают процесс старения.

С возрастом функции всех органов и систем организма претерпевают изменения, в том числе костно-мышечная система. Остеопенический синдром (остеопения/остеопороз) и саркопения выступают распространенными гериатрическими синдромами. Остеопения/остеопороз характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани

и прежде всего обуславливает остеопоротические переломы [6]. Саркопения представляет собой прогрессирующее генерализованное заболевание скелетных мышц, связанное с ускоренной потерей мышечной массы, слабостью и смертностью [7]. Данные недавно проведенного метаанализа доказали связь между остеопенией/остеопорозом и саркопенией [8], следовательно, одновременное рассмотрение как остеопении/остеопороза, так и саркопении может быть ключевой стратегией для предотвращения инвалидности и ухудшения качества жизни у данной категории пациентов. С целью объединения этих взаимосвязанных синдромов введено новое понятие – остеосаркопения [9]. Таким образом, изучение влияния указанных возраст-ассоциированных синдромов на клинические исходы у больных ИБС, подвергшихся КШ, крайне актуально для практического здравоохранения.

**Цель исследования** – оценить факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС с учетом возраст-ассоциированных синдромов (саркопения, остеопенический синдром, остеосаркопения), направленных на плановое КШ в условиях искусственного кровообращения.

## Материалы и методы

В 2019–2020 гг. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), Кемерово, проведено одноцентровое исследование с включением 387 пациентов с ИБС, направленных на плановое КШ. Перед исследованием все участники подписали информированное согласие установленной формы, одобренное этическим комитетом Института (протокол № 12 от 27.12.2019 г.).

Диагностика нарушений костно-мышечного статуса (КМС) заключалась в верификации саркопении (критерии EWGSOP, 2019 г.), остеопенического синдрома (критерии ВОЗ, 2008 г., для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет) и остеосаркопении (при сочетании остеопении/остеопороза с саркопенией). С учетом верифицированных

возраст-ассоциированных заболеваний, сопровождавшихся различными вариантами нарушения костно-мышечной функции, сформированы четыре группы. Первую группу составили 52 (13,4%) пациента с изолированной саркопенией, вторую – 28 (7,2%) больных с изолированной остеопенией (остеопения/остеопороз), третью – 25 (6,5%) пациентов с остеосаркопенией, в четвертую группу вошли 282 (72,9%) участника без нарушений костно-мышечной функции.

Пациенты всех анализируемых групп не имели статистических различий по возрасту, поражению коронарного русла и основной сопутствующей патологии, за исключением длительности ИБС и сахарного диабета (СД) (табл. 1). Так, у больных остеосаркопенией продолжительность ИБС была в 2,3 раза выше, чем у пациентов с остеопеническим

синдромом, и в 1,7 раз в сравнении с больными изолированной саркопенией и лицами без нарушения КМС. Аналогичная зависимость выявлена и для длительности диабета. Более длительное течение СД наблюдалось у пациентов с изолированной остеосаркопенией, наименьшая продолжительность диабета регистрировалась в группе с изолированным остеопеническим синдромом. Между группами больных изолированной саркопенией и лиц без нарушения КМС не отмечено различий в длительности СД. Более подробная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов представлена в ранее опубликованном исследовании [10].

Всем пациентам проведено классическое КШ с использованием срединной стернотомии в условиях искусственного кровообращения. В качестве кондуитов чаще использовали левую внутреннюю

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от варианта нарушения костно-мышечного статуса

**Table 1.** Comparison of the characteristics of patients with coronary artery disease by musculoskeletal disorder

Клиничко-анамнестический фактор / Clinical and anamnestic factor	I группа (изолированная саркопения) / Group I (sarcopenia), n = 52	II группа (изолированный остеопенический синдром) / Group II (osteopenia), n = 28	III группа (остеосаркопения) / Group III (osteosarcopenia), n = 25	IV группа (без нарушения КМС) / Group IV (without MSD), n = 282	p
Возраст, лет / Age, years, Me (Lq; Uq)	64 (61; 68)	67 (62,5; 71,0)	66 (60; 71)	65 (59; 69)	1-4 = 0,2
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	47 (90,4)	26 (92,9)	20 (80)	230 (81,6)	1-4 = 0,2
ФК стенокардии / Angina pectoris FC, Me (Lq; Uq)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	1-4 = 0,1
Длительность ИБС, лет / CAD duration, years, Me (Lq; Uq)	2 (1; 5)	1,5 (1; 4)	3,5 (1; 10)	2 (1; 5)	1-4 = 0,034 1-2 = 0,18 1-3 = 0,02 1-4 = 0,65 2-3 = 0,038 2-4 = 0,26 3-4 = 0,026
Перенесенный ИМ в анамнезе / Prior MI, n (%)	31 (59,6)	18 (64,3)	16 (64)	156 (61,9)	1-4 = 0,5
Нарушения ритма сердца / Cardiac rhythm disturbances, n (%)	8 (15,4)	2 (7,1)	4 (16)	24 (8,5)	1-4 = 0,3
ФК ХСН / HF FC, Me (Lq; Uq)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)	1-4 = 0,5
СД 2-го типа в анамнезе / Type 2 DM in medical history, n (%)	12 (23,1)	8 (28,6)	6 (24)	72 (25,5)	1-4 = 0,9
Длительность СД 2-го типа, лет / Type 2 DM duration, years, Me (Lq; Uq)	6 (2; 10)	1,5 (1; 2)	10 (3; 10)	5 (1; 10)	1-4 = 0,042 1-2 = 0,021 1-3 = 0,041 1-4 = 0,452 2-3 = 0,017 2-4 = 0,028 3-4 = 0,021
Перенесенное ОНМК в анамнезе / Prior stroke, n (%)	5 (9,6)	1 (3,6)	2 (8)	28 (9,9)	1-4 = 0,7

**Примечание:** ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; КМС – костно-мышечный статус; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

**Note:** CAD – coronary artery disease; DM – diabetes mellitus; FC – functional class; HF – heart failure; MI – myocardial infarction; MSD – musculoskeletal disorders.

грудную артерию и большую подкожную вену голени (I группа – 73,3%, II группа – 65,2%, III группа – 73,7%, IV группа – 78,1%;  $p > 0,05$ ). Среди техник забора трансплантата преобладали «на лоскуте» и «скелетом» (I группа – 60%, II группа – 56,5%, III группа – 65%, IV группа – 75,5%;  $p > 0,05$ ). При анализе параметров периоперационного периода статистически значимых различий между группами не выявлено, за исключением количества шунтированных коронарных артерий (табл. 2). Наибольший индекс реваскуляризации отмечен среди пациентов с нарушением КМС, а именно с изолированной саркопенией (3 (2; 3)) и остеосаркопенией (3 (3; 3)).

На госпитальном этапе проанализировано развитие комбинированной конечной точки, объединявшей сердечно-сосудистые осложнения (ИМ, инсульт, пароксизм фибрилляции предсердий, нарушение проводимости) и смерть, а также неинфекционные осложнения, обусловленные хирургическим лечением (геморрагическое осложнение, потребовавшее рестернотомии, пневмо- и гидроторакс с плевральной пункцией).

### Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Характер рас-

пределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Распределение всех количественных данных отличалось от нормального. Качественные показатели представлены в виде частот ( $n$ , %), количественные – центральными тенденциями и рассеянием: медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Сравнение трех и более независимых групп выполняли с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису. Для оценки различий относительных величин использовали анализ таблиц сопряженности  $2 \times 2$ . Проверку гипотез проводили по критерию  $\chi^2$  (Пирсона). При малом числе наблюдений применяли двусторонний точный критерий Фишера с поправкой Йетса. С целью оценки наличия и уровня ассоциаций риска развития всех анализируемых осложнений выполнен линейный регрессионный анализ по расчету отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для определения роли фактора риска (возраст, верифицированное нарушение КМС и его варианта – саркопении, остеопении, остеосаркопении), анамнестических данных (ранее перенесенные заболевания, в частности ИМ, инсульт, СД, онкопатология) и интраоперационных параметров оценивали показатели рангов значимости предикторов. При использовании деревьев классификации выбрано дискриминантное

**Таблица 2.** Периоперационные параметры коронарного шунтирования пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от варианта нарушения костно-мышечного статуса, Me (Lq; Uq)

**Table 2.** Perioperative characteristics of patients undergoing coronary artery bypass grafting by musculoskeletal disorder, Me (Lq; Uq)

Параметр / Parameter	I группа (изолированная саркопения) / Group I (sarcopenia), n = 52	II группа (изолированный остеопенический синдром) / Group II (osteopenia), n = 28	III группа (osteосаркопения) / Group III (osteosarcopenia), n = 25	IV группа (без нарушения КМС) / Group IV (without MSD), n = 282	p
Длительность стационарного лечения, дней / Hospital stay, days	12 (10; 18)	12 (9; 15)	9 (8; 14)	13 (9; 23)	$1-4 = 0,2$
Длительность операции, мин / Surgery duration, min	214,5 (170; 260)	187 (132; 225)	208,5 (180; 23)	210 (170; 245)	$1-4 = 0,35$
Длительность искусственного кровообращения, мин / CPB duration, min	84 (75; 129)	72,5 (56; 87)	81 (73; 109)	77 (64; 91)	$1-4 = 0,087$
Время окклюзии аорты, мин / Aortic clamping, min	53 (44; 72,5)	53 (40; 61)	53,5 (50; 63)	51 (41; 62)	$1-4 = 0,5$
Длительность искусственной вентиляции легких, мин / Mechanical ventilation, min	690 (534; 864)	600,5 (489; 807)	653 (519; 779)	669 (539; 849)	$1-4 = 0,8$
Количество шунтов / Number of shunts	3 (2; 3)	2 (1; 2)	3 (3; 3)	2 (2; 3)	$1-4 = 0,007$ $1-2 = 0,06$ $1-3 = 0,1$ $1-4 = 0,7$ $2-3 = 0,002$ $2-4 = 0,62$ $4-3 = 0,03$
SYNTAX, балл / SYNTAX score	22 (15,5; 28,75)	20,75 (16,0; 25,75)	23 (17,0; 28,0)	21,5 (16,0; 27,5)	$1-4 = 0,9$

**Примечание:** КМС – костно-мышечный статус.

**Note:** MSD – musculoskeletal disorders; CPB – cardiopulmonary bypass.

одномерное ветвление и значимость предикторов оценена в процессе классификации. Для каждой из анализируемых независимых переменных устанавливали ранг значимости по 100-балльной шкале: 0 соответствовал низкой значимости, 100 – высокой. Для анализа связей между признаками применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Среди пациентов, имевших разные варианты нарушения КМС, выявлены статистически значимые отличия частоты послеоперационных осложнений (табл. 3). Так, комбинированную конечную точку чаще регистрировали в группе больных ИБС и изолированной остеопенией, реже всего – у лиц с саркопенией. Неинфекционные осложнения продемонстрировали обратную зависимость: чаще данный

**Таблица 3.** Госпитальные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования в зависимости от варианта нарушения костно-мышечного статуса (n, %)

**Table 3.** Postoperative complications after coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease by musculoskeletal disorder (n, %)

Осложнение / Complication	I группа (изолированная саркопения) / Group I (sarcopenia), n = 52	II группа (изолированный остеопенический синдром) / Group II (osteopenia), n = 28	III группа (остеосаркопения) / Group III (osteosarcopenia), n = 25	IV группа (без нарушения КМС) / Group IV (without MSD), n = 282	p
Сердечно-сосудистые осложнения / Cardiovascular complications:					
Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST / NSTEMI	4 (7,7)	8 (28,6)	3 (12)	34 (12,1)	1-4 = 0,053
Инсульт / Stroke	0 (0)	0 (0)	1 (4)	7 (2,5)	1-4 = 0,4
Пароксизм фибрилляции предсердий / Paroxysmal atrial fibrillation	4 (7,7)	7 (25)	1 (4)	22 (7,8)	1-4 = 0,016 1-2 = 0,032 1-3 = 0,5 1-4 = 0,9 2-3 = 0,033 2-4 = 0,003 3-4 = 0,4
Нарушение проводимости / Cardiac rhythm disturbances	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,7)	1-4 = 0,8
Смерть / Death	1 (1,9)	1 (3,6)	0 (0)	2 (0,7)	1-4 = 0,4
Комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистые осложнения и смерть) / Composite endpoint (cardiovascular complications and death)	5 (9,6)	9 (32,1)	3 (12)	36 (12,8)	1-4 = 0,029 1-2 = 0,011 1-3 = 0,7 1-4 = 0,5 2-3 = 0,08 2-4 = 0,006 3-4 = 0,9
Неинфекционные осложнения этого вида хирургического лечения / Non-infectious complications of this type of surgical treatment:					
Геморрагическое осложнение, потребовавшее рестернотомии / Resternotomy for bleeding	9 (17,3)	2 (7,1)	3 (12)	15 (5,3)	1-4 = 0,02 1-2 = 0,2 1-3 = 0,5 1-4 = 0,002 2-3 = 0,5 2-4 = 0,6 3-4 = 0,1
Пневмоторакс, потребовавший плевральной пункции / Pneumothorax aspiration	2 (3,8)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1-4 = 0,059
Пневмоторакс, потребовавший плевральной пункции / Pneumothorax aspiration	2 (3,8)	0 (0)	1 (4)	2 (0,7)	1-4 = 0,1
Гидроторакс, потребовавший плевральной пункции / Thoracentesis	5 (9,6)	2 (7,1)	2 (8)	12 (4,3)	1-4 = 0,3

**Примечание:** КМС – костно-мышечный статус.

**Note:** NSTEMI – non-ST-elevation myocardial infarction; MSD – musculoskeletal disorders.

вид осложнений встречался у пациентов с изолированной саркопенией и остеосаркопенией, в меньшей степени – среди больных остеопенией.

Данные линейного регрессионного анализа продемонстрировали, что нарушение костно-мышечной функции сопряжено с риском развития комбинированной конечной точки (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,04–2,89,  $p = 0,035$ ), причем изолированная остеопения/остеопороз увеличивала этот риск в три раза (ОШ 3,01, 95% ДИ 1,02–8,9,  $p = 0,046$ ). Кроме этого, нарушение КМС ассоциировано с увеличением риска неинфекционных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством. Так, риск геморрагических осложнений с последующей рестернотомией, гидро- и пневмоторакса, потребовавшего плевральной пункции, оказался практически в два раза выше у пациентов с нарушением костно-мышечной функции (ОШ 1,71, 95% ДИ 1,06–2,76,  $p = 0,026$ ), в частности при изолированной саркопении (ОШ 2,02, 95% ДИ 1,05–3,88,  $p = 0,034$ ).

При расчете рангов значимости влияния на развитие комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистые осложнения и смерть) (*рисунок, А*) высокие значения продемонстрировали остеопенический синдром (100 у.е.), ранее перенесенный инсульт (88 у.е.) и ИМ (85 у.е.). Средние значения рангов получены для больных, имевших исходные нарушения КМС (44 у.е.), СД (45 у.е.), онкологические заболевания в анамнезе (31 у.е.) и остеосаркопению (20 у.е.). Вклад верифицированной саркопении для данного вида осложнений оказался незначительным, составив всего 3 у.е.

В развитии неинфекционных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством (*рисунок, В*), кроме высоких уровней рангов, полученных для сопутствующей патологии (ИМ – 100 у.е., острое нарушение мозгового кровообращения – 75 у.е.), нарушений КМС (ранг 89) и его различных вариантов (osteosarcopenia – 77 у.е., sarcopenia – 52 у.е.), незначительную роль играли наличие СД и возраст пациента.

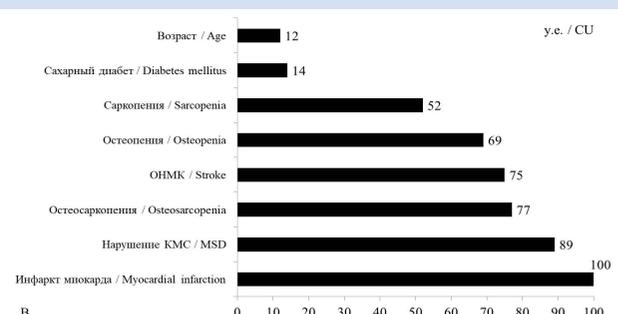
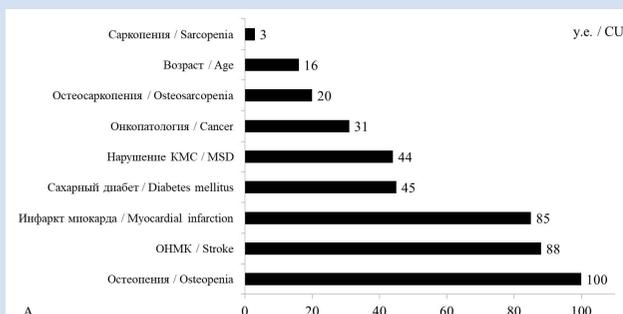
Данное исследование было направлено на оцен-

ку факторов неблагоприятного прогноза у пациентов, подвергшихся КШ, с такими возраст-ассоциированными синдромами, как саркопения, остеопенический синдром, остеосаркопения. Полученные результаты позволяют предполагать, что нарушения костно-мышечной функции, наряду с ранее известными факторами, являются предикторами неинфекционных осложнений и комбинированной конечной точки в госпитальном периоде «открытой» реваскуляризации миокарда.

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что пациенты, исходно имевшие нарушения КМС, были в большей степени подвержены развитию суммарного количества сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода (комбинированная конечная точка), а также неинфекционных осложнений, связанных с кардиохирургическим вмешательством. При этом возраст-ассоциированные состояния, сопровождавшиеся нарушением костно-мышечной функции, увеличивали риск анализируемых осложнений от 1,7 до 3,1 раза. Несмотря на отсутствие различий в медиане баллов по шкале SYNTAX, пациенты с изолированной саркопенией и остеосаркопенией характеризовались большим индексом реваскуляризации. Анализ вклада различных факторов риска в развитие комбинированной конечной точки и частоты неинфекционных осложнений продемонстрировал, что наряду с традиционными предикторами неблагоприятного прогноза (такими как ранее перенесенный ИМ, инсульт, СД, онкопатология и возраст пациентов) к ним отнесены исходное нарушение костно-мышечной функции пациента (различные варианты). Необходимо отметить, что вклад нарушения КМС и его вариантов превосходил роль возраста больного.

В настоящее время не вызывают сомнения результаты значительного количества исследований, в которых доказано, что возраст и коморбидная патология служат факторами неблагоприятного прогноза



Ранги значимости вклада фактора в риск комбинированной конечной точки (А) и неинфекционных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством (В), у.е.

**Примечание:** КМС – костно-мышечный статус; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Ranking of risk factors for composite endpoint (A) and non-infectious complications of this type of surgical treatment (B) by importance, CU

**Note:** MSD – musculoskeletal disorders.

у пациентов с ИБС, подвергшихся КШ [11–14]. Так, согласно ретроспективному анализу А.Н. Сумина и С.В. Иванова [11], включившему более 9 тысяч лиц с ИБС, поступивших для реваскуляризации миокарда, за 13 лет наблюдения больные стали на 7,3 года старше, в три раза чаще стали оперироваться женщины в сравнении с пациентами мужского пола, выросло число больных более тяжелой коморбидной патологией. Аналогичные результаты представлены К. Moazzami: по данным национального регистра США, индекс коморбидности за четыре года у данной категории пациентов увеличился с 1,75 до 2,0 [12]. Исследование Ф. Nicolini и коллег продемонстрировало, что у более молодых пациентов (младше 60 лет), перенесших «открытую» реваскуляризацию миокарда, риск развития неблагоприятных исходов был ниже, чем у лиц более старшего возраста. Авторы объясняют это тем, что пожилые больные до выполнения КШ чаще имели такие факторы неблагоприятного прогноза, как ожирение, ИМ в анамнезе, систолическая дисфункция левого желудочка и заболевания легких [13]. В метаанализе 11 исследований с включением 12 965 пациентов, подвергшихся КШ, продемонстрирован статистически более высокий уровень смертности больных СД 2-го типа по сравнению с лицами без диабета [14].

Наряду с традиционными факторами неблагоприятного прогноза в последние десятилетия обсуждают вопрос о влиянии гериатрических синдромов не только на течение ИБС, но и исходы КШ. Данный интерес обусловлен тем, что по мере старения населения растет доля пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями (старческая астения, саркопения, остеопенический синдром, остеопороз, остеосаркопения), которым рекомендовано вмешательство на сердце, в том числе КШ. Анализ доступных исследований показал, что из всех возраст-ассоциированных синдромов, сопровождающихся нарушением костно-мышечной функции, послеоперационная оценка представлена лишь для саркопии, тогда как остеопенический синдром (остеопения/остеопороз) и остеосаркопения с данной позиций не изучены, что представляет актуальность.

Согласно недавно опубликованному метаанализу 10 исследований, объединившему данные 3 707 участников, по определению влияния саркопии на исходы у пожилых пациентов с ИБС, перенесших операцию на сердце, в семи исследованиях у когорты больных саркопией чаще верифицировали МАСЕ (серьезное нежелательное сердечно-сосудистое событие) после коронарного вмешательства в сравнении с популяцией без саркопии (ОШ 2,27, 95% ДИ 1,58–3,27,  $p < 0,0001$ ) [15]. Ранее проведенное в нашем центре исследование также подтверждает, что пациенты с более низкой мышечной функцией в большей степени подвержены ранним послеоперационным осложнениям [16]. В

работе Н. Okamura и коллег доказано, что у больных саркопией, перенесших кардиохирургическое вмешательство, длительность госпитального периода была выше в сравнении с пациентами без нее [17]. I. Shibasaki и коллеги выявили аналогичную связь саркопии с длительностью госпитализации (ОШ 2,487, 95% ДИ 1,288–4,804,  $p < 0,01$ ). Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа показали, что уровень альбумина (ОШ 0,239, 95% ДИ 0,082–0,698,  $p = 0,009$ ), время ИК (ОШ 1,016, 95% ДИ 1,006–1,027,  $p = 0,03$ ), продолжительность пережатия аорты (ОШ 1,011, 95% ДИ 1,002–1,021,  $p = 0,022$ ) и пребывание в отделении интенсивной терапии (ОШ 1,460, 95% ДИ 1,047–2,037,  $p = 0,026$ ) были значимыми факторами риска длительной госпитализации у данной категории больных [18]. Кроме этого, в исследовании Y. Morimoto и коллег наличие саркопии ассоциировано с более медленной реабилитацией и более высокой частотой госпитализаций [19].

### Заключение

Пациенты с нарушением костно-мышечной функции перед КШ были в большей степени подвержены сердечно-сосудистым осложнениям и смерти, а также неинфекционным осложнениям, связанным с хирургическим лечением. Больные изолированным остеопеническим синдромом продемонстрировали статистически большую частоту развития комбинированной конечной точки, тогда как пациенты с изолированной саркопией и остеосаркопией чаще имели неинфекционные осложнения. Необходимо отметить, что возраст-ассоциированные состояния, сопровождающиеся нарушениями КМС, увеличивали риск развития анализируемых осложнений в сравнении с больными ИБС без нарушений костно-мышечной функции. Кроме того, наряду с традиционными факторами риска (ранее перенесенный ИМ, инсульт, СД, онкопатология, возраст) нарушение КМС и его варианты отнесены к факторам неблагоприятного прогноза госпитального периода среди пациентов с ИБС, которым выполнено плановое КШ в условиях ИК. Полученные результаты в перспективе могут помочь определить когорту больных, нуждающихся в специальном наблюдении, преабилитации и реабилитации после кардиохирургического вмешательства.

### Конфликт интересов

Н.А. Терентьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Галимова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Баздырев заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Е. Кривошапова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.П. Цыганкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Л. Масенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Коков заявляет об отсутствии

конфликта интересов. С.В. Иванов и О.Л. Барбараш входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

### Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ №0419-2022-0002

#### Информация об авторах

*Терентьева Наталья Александровна*, аспирант федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2314-9487

*Галимова Наталья Александровна*, аспирант федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4948-2429

*Баздырев Евгений Дмитриевич*, доктор медицинских наук заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний 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** 0000-0002-3023-6239

*Кривошапова Кристина Евгеньевна*, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2384-5682

*Цыганкова Дарья Павловна*, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний 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** 0000-0001-6136-0518

*Иванов Сергей Васильевич*, доктор медицинских наук ведущий 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** 0000-0002-9070-5527

*Масенко Владислава Леонидовна*, кандидат медицинских наук 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

*Коков Александр Николаевич*, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии федерального

«Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

#### Author Information Form

*Terentyeva Natalia A.*, postgraduate student, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2314-9487

*Galimova Natalia A.*, postgraduate student, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4948-2429

*Bazdyrev Evgeny D.*, PhD, Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, 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** 0000-0002-3023-6239

*Krivoshapova Kristina E.*, PhD, Researcher at the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2384-5682

*Tsygankova Daria P.*, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, 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** 0000-0001-6136-0518

*Ivanov Sergej V.*, PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9070-5527

*Masenko Vladislava L.*, PhD, Researcher at the Laboratory of Diagnostic Radiology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3970-4294

*Kokov Alexander N.*, PhD, Head of the Laboratory of Diagnostic Radiology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for

государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7573-0663

*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; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7573-0663

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

#### Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Author Contribution Statement

*TNA* – 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

*GNA* – 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

*BED* – 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

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

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

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

*MVL* – 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

*KAN* – 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

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McNichols B., Spratt J.R., George J., Rizzi S., Manning E.W., Park K. Coronary Artery Bypass: Review of Surgical Techniques and Impact on Long-Term Revascularization Outcomes. *Cardiol Ther.* 2021;10(1):89-109. doi: 10.1007/s40119-021-00211-z.

2. Thuijs D.J.F.M., Bekker M.W.A., Taggart D.P., Kappetein A.P., Kieser T.M., Wendt D., Di Giammarco G., Trachiotis G.D., Puskas J.D., Head S.J. Improving coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis on the impact of adopting transit-time flow measurement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(4):654-663. doi: 10.1093/ejcts/ezz075.

3. Head S.J., Milojevic M., Daemen J., Ahn J.M., Boersma E., Christiansen E.H., Domanski M.J., Farkouh M.E., Flather

M., Fuster V., Hlatky M.A., Holm N.R., Hueb W.A., Kamalesh M., Kim Y.H., Mäkikallio T., Mohr F.W., Papageorgiou G., Park S.J., Rodriguez A.E., Sabik J.F. 3rd, Stables R.H., Stone G.W., Serruys P.W., Kappetein A.P. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet.* 2018;391(10124):939-948. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30423-9.

4. Gaudino M., Di Franco A., Alexander J.H., Bakaeen F., Egorova N., Kurlansky P., Boening A., Chikwe J., Demetres M., Devereaux P.J., Diegeler A., Dimagli A., Flather M., Hameed I., Lamy A., Lawton J.S., Reents W., Robinson N.B., Audisio K., Rahouma M., Serruys P.W., Hara H., Taggart D.P., Girardi L.N.,

Fremes S.E., Benedetto U. Sex differences in outcomes after coronary artery bypass grafting: a pooled analysis of individual patient data. *Eur Heart J.* 2021;43(1):18-28. doi: 10.1093/eurheartj/ehab504.

5. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2020. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2021.294.

6. Inoue T., Maeda K., Nagano A., Shimizu A., Ueshima J., Murotani K., Sato K., Hotta K., Morishita S., Tsubaki A. Related Factors and Clinical Outcomes of Osteosarcopenia: Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(2):291. doi: 10.3390/nu13020291.

7. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A.A., Schneider S.M., Sieber C.C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.

8. Okamura H., Ishikawa K., Kudo Y., Matsuoka A., Maruyama H., Emori H., Yamamura R., Hayakawa C., Tani S., Tsuchiya K., Shirahata T., Toyone T., Nagai T., Inagaki K. Risk factors predicting osteosarcopenia in postmenopausal women with osteoporosis: A retrospective study. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237454. doi: 10.1371/journal.pone.0237454.

9. Inoue T., Maeda K., Satake S., Matsui Y., Arai H. Osteosarcopenia, the co-existence of osteoporosis and sarcopenia, is associated with social frailty in older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(3):535-543. doi: 10.1007/s40520-021-01968-y

10. Баздырев Е.Д., Терентьева Н.А., Кривошапова К.Е., Масенко В.Л., Вегнер Е.А., Коков А.Н., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Распространенность вариантов нарушения костно-мышечного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(3):369-375. doi: 10.20996/1819-6446-2021-06-03

11. Иванов С.В., Сумин А.Н. Современные тенденции рутинной реваскуляризации миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2): 25-35. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-25-35

12. Moazzami K., Dolmatova E., Maher J., Gerula C., Sambol J., Klapholz M., Waller A.H. In-Hospital Outcomes and Complications of Coronary Artery Bypass Grafting in the United States Between 2008 and 2012. *J CardiothoracVascAnesth.* 2017;31(1):19-25. doi: 10.1053/j. jvca.2016.08.008

13. Nicolini F., Fortuna D., Contini G.A., Pacini D., Gabbieri D., Zussa C., De Palma R., Vezzani A., Gherli T. The impact of age on clinical outcomes of coronary artery bypass grafting: Long-term results of a real-world registry. *BioMed Research International.* 2017;2017:1-11.

14. Bundhun P.K., Bhurtu A., Yuan J. Impact of type 2 diabetes mellitus on the long-term mortality in patients who were treated by coronary artery bypass surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(22): e7022. doi: 10.1097/MD.00000000000007022

15. Xue Q., Wu J., Ren Y., Hu J., Yang K., Cao J. Sarcopenia predicts adverse outcomes in an elderly population with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):493. doi.org/10.1186/s12877-021-02438-w

16. Сумин А.Н., Олейник П.А., Безденежных А.В. Состояние скелетных мышц у больных стабильной ишемической болезнью сердца: клиническое значение, ассоциированные факторы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(1):24-31. doi: 10.15829/1728-8800-2019-895

17. Okamura H., Kimura N., Tanno K., Mieno M., Matsumoto H., Yamaguchi A., Adachi H. The impact of preoperative sarcopenia, defined based on psoas muscle area, on long-term outcomes of heart valve surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019;157(3):1071-1079.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.06.098

18. Shibasaki I., Ouchi M., Fukuda T., Tsuchiya G., Ogawa H., Takei Y., Tezuka M., Kanazawa Y., Katayanagi S., Nozawa N., Mizushima T., Toyoda S., Fukuda H., Nakajima T. Effect of sarcopenia on hospital stay from post cardiac surgery to discharge. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022; 39: 101003. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101003

19. Morimoto Y., Matsuo T., Yano Y., Fukushima T., Eishi K., Kozu R. Impact of sarcopenia on the progress of cardiac rehabilitation and discharge destination after cardiovascular surgery. *J. Phys. Ther. Sci.* 2021;33(3):213-221. doi: 10.1589/jpts.33.213

## REFERENCES

1. McNichols B., Spratt J.R., George J., Rizzi S., Manning E.W., Park K. Coronary Artery Bypass: Review of Surgical Techniques and Impact on Long-Term Revascularization Outcomes. *Cardiol Ther.* 2021;10(1):89-109. doi: 10.1007/s40119-021-00211-z.

2. Thuijs D.J.F.M., Bekker M.W.A., Taggart D.P., Kappetein A.P., Kieser T.M., Wendt D., Di Giammarco G., Trachiotis G.D., Puskas J.D., Head S.J. Improving coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis on the impact of adopting transit-time flow measurement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(4):654-663. doi: 10.1093/ejcts/ezz075.

3. Head S.J., Milojevic M., Daemen J., Ahn J.M., Boersma E., Christiansen E.H., Domanski M.J., Farkouh M.E., Flather M., Fuster V., Hlatky M.A., Holm N.R., Hueb W.A., Kamallesh M., Kim Y.H., Mäkilä T., Mohr F.W., Papageorgiou G., Park S.J., Rodriguez A.E., Sabik J.F. 3rd, Stables R.H., Stone G.W., Serruys P.W., Kappetein A.P. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet.* 2018;391(10124):939-948. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30423-9.

4. Gaudino M., Di Franco A., Alexander J.H., Bakaeen F., Egorova N., Kurlansky P., Boening A., Chikwe J., Demetres M., Devereaux P.J., Diegeler A., Dimagli A., Flather M., Hameed I., Lamy A., Lawton J.S., Reents W., Robinson N.B., Audisio K.,

Rahouma M., Serruys P.W., Hara H., Taggart D.P., Girardi L.N., Fremes S.E., Benedetto U. Sex differences in outcomes after coronary artery bypass grafting: a pooled analysis of individual patient data. *Eur Heart J.* 2021;43(1):18-28. doi: 10.1093/eurheartj/ehab504.

5. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2020. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2021.294 (In Russian)

6. Inoue T., Maeda K., Nagano A., Shimizu A., Ueshima J., Murotani K., Sato K., Hotta K., Morishita S., Tsubaki A. Related Factors and Clinical Outcomes of Osteosarcopenia: Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(2):291. doi: 10.3390/nu13020291.

7. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A.A., Schneider S.M., Sieber C.C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.

8. Okamura H., Ishikawa K., Kudo Y., Matsuoka A., Maruyama H., Emori H., Yamamura R., Hayakawa C., Tani S., Tsuchiya K., Shirahata T., Toyone T., Nagai T., Inagaki K.

Risk factors predicting osteosarcopenia in postmenopausal women with osteoporosis: A retrospective study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237454. doi: 10.1371/journal.pone.0237454.

9. Inoue T., Maeda K., Satake S., Matsui Y., Arai H. Osteosarcopenia, the co-existence of osteoporosis and sarcopenia, is associated with social frailty in older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(3):535-543. doi: 10.1007/s40520-021-01968-y

10. Bazdyrev E.D., Terentyeva N.A., Krivoschapova K.E., Masenko V.L., Wegner E.A., Kokov A.N., Pomeskin A S.A., Barbarash O.L. Prevalence of musculoskeletal disorders in patients with coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):369-375. (In Russian) doi 10.20996/1819-6446-2021-06-03

11. Ivanov S.V., Sumin A.N. Current trends in routine myocardial revascularization. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(2): 25-35. (In Russian) doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-25-35

12. Moazzami K., Dolmatova E., Maher J., Gerula C., Sambol J., Klapholz M., Waller A.H. In-Hospital Outcomes and Complications of Coronary Artery Bypass Grafting in the United States Between 2008 and 2012. *J CardiothoracVascAnesth*. 2017;31(1):19–25. doi: 10.1053/j. jvca.2016.08.008

13. Nicolini F., Fortuna D., Contini G.A., Pacini D., Gabbieri D., Zussa C., De Palma R., Vezzani A., Gherli T. The impact of age on clinical outcomes of coronary artery bypass grafting: Long-term results of a real-world registry. *BioMed Research International*. 2017;2017:1-11.

14. Bundhun P.K., Bhurtu A., Yuan J. Impact of type 2 diabetes mellitus on the long-term mortality in patients who

were treated by coronary artery bypass surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(22): e7022. doi: 10.1097/MD.0000000000007022

15. Xue Q., Wu J., Ren Y., Hu J., Yang K., Cao J. Sarcopenia predicts adverse outcomes in an elderly population with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):493. doi.org/10.1186/s12877-021-02438-w

16. Sumin A.N., Oleinik P.A., Bezdenezhnykh A.V. Assessment of skeletal muscle in patients with stable coronary artery disease: clinical significance and associations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):24-31. (In Russian). doi 10.15829/1728-8800-2019-895

17. Okamura H., Kimura N., Tanno K., Mieno M., Matsumoto H., Yamaguchi A., Adachi H. The impact of preoperative sarcopenia, defined based on psoas muscle area, on long-term outcomes of heart valve surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2019;157(3):1071–1079.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.06.098

18. Shibasaki I., Ouchi M., Fukuda T., Tsuchiya G., Ogawa H., Takei Y., Tezuka M., Kanazawa Y., Katayanagi S., Nozawa N., Mizushima T., Toyoda S., Fukuda H., Nakajima T. Effect of sarcopenia on hospital stay from post cardiac surgery to discharge. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022; 39: 101003. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101003

19. Morimoto Y., Matsuo T., Yano Y., Fukushima T., Eishi K., Koza R. Impact of sarcopenia on the progress of cardiac rehabilitation and discharge destination after cardiovascular surgery. *J. Phys. Ther. Sci*. 2021;33(3):213–221. doi: 10.1589/jpts.33.213

---

**Для цитирования:** Терентьева Н.А., Галимова Н.А., Баздырев Е.Д., Кривошапова К.Е., Цыганкова Д.П., Иванов С.В., Масенко В.Л., Коков А.Н., Барбараш О.Л. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца и возраст-ассоциированными синдромами при плановом коронарном шунтировании. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4): 13-24. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-13-24

**To cite:** Terentyeva N.A., Galimova N.A., Bazdyrev E.D., Krivoschapova K.E., Tsygankova D.P., Ivanov S.V., Masenko V.L., Kokov A.N., Barbarash O.L. Risk factors for unfavorable prognosis in patients with coronary artery disease and age-related disorders undergoing coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4): 13-24. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-13-24

---

УДК 616-005.9

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-25-34

## ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ЧРЕСКОЖНЫМИ КОРОНАРНЫМИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМИ: ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ И ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ ПОВТОРНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

О.В. Демчук<sup>1</sup>, И.А. Сукманова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», ул. Малахова, 46, Барнаул, Российская Федерация, 656055; <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Ленина, 40, Барнаул, Российская Федерация, 656038

### Основные положения

- Изучены биомаркеры острого почечного повреждения и его влияние на частоту повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда после чрескожных коронарных вмешательств.

### Цель

Изучить биомаркеры острого почечного повреждения (ОПП) и прогноза, а также частоту повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и чрескожными коронарными вмешательствами.

### Материалы и методы

Исследовано 166 пациентов с ИМ и выполненными чрескожными коронарными вмешательствами, разделенных на две группы: с острым повреждением почек ( $n = 91$ ) и без него ( $n = 50$ ), группу контроля составили 25 человек. Всем пациентам проведен стандартный общеклинический и биохимический анализы крови с оценкой уровня С-реактивного белка, маркеров некроза миокарда, натрийуретического пептида (NT-proBNP), микроальбуминурии (МАУ). В обеих группах рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI. Повышение сывороточного креатинина на 26,5 ммоль/л и более в течение трех суток от значения при поступлении было поводом для исследования в моче уровня молекулы КИМ-1 (Kidney Injury Molecule-1) и интерлейкина 18 (ИЛ-18) на 3-и и 14-е сутки госпитализации. Всем больным выполнены коронароангиография и стентирование инфаркт-зависимой артерии. Через 6 мес. и год после выписки по поводу данного острого коронарного события проведены осмотры пациентов с оценкой частоты повторных сердечно-сосудистых событий и функции почек.

### Результаты

Уровень креатинина у обследованных пациентов при поступлении статистически значимо не различался, однако отмечено снижение фильтрационной функции почек у больных группы ОПП. На 3-и сутки госпитализации зарегистрирован рост уровня креатинина в первой группе пациентов со снижением СКФ. Уровень молекулы КИМ-1 и ИЛ-18 на 3-й день госпитализации в первой группе был выше, чем соответствующий показатель группы сравнения. Также у лиц с ОПП выявлено достоверное повышение уровня NT-proBNP и МАУ в раннем периоде повреждения почек. При изучении корреляционных связей установлено, что уровень МАУ в группе ОПП был взаимосвязан с показателем С-реактивного белка и креатинином на 3-и сутки госпитализации. Также положительная статистически значимая корреляционная обнаружена между уровнем молекулы КИМ-1, ИЛ-18, уровнем сывороточного креатинина на 3-и сутки госпитализации, NT-proBNP и уровнем МАУ. Через 6 мес. и год после выписки в группе с ОПП чаще выявлены нестабильная стенокардия, ИМ, а также прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Стойкое снижение функции почек через год наблюдалось у большинства обследованных первой группы.

**Заключение** Полученные данные свидетельствуют о влиянии ОПП на прогрессирование почечной дисфункции и частоту повторных сердечно-сосудистых событий, что подтверждается ассоциативными связями уровня молекулы КИМ-1, креатинина и СКФ с показателями прогноза сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова** Инфаркт миокарда • Острое почечное повреждение • Маркеры прогноза, Коронарные события • Чрескожные коронарные вмешательства

*Поступила в редакцию: 05.09.2022; поступила после доработки: 16.10.2022; принята к печати: 18.11.2022*

## ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS: LABORATORY MARKERS AND THE INFLUENCE ON THE FREQUENCY OF RECURRENT CARDIOVASCULAR EVENTS

O.V. Demchuk<sup>1</sup>, I.A. Sukmanova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Altai Regional Cardiological Hospital, 46, Malakhova St., Barnaul, Russian Federation, 656055; <sup>2</sup> Altai State Medical University, 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation, 656038

### Highlights

- Biomarkers of acute kidney injury and their effect on the frequency of recurrent coronary events in patients with myocardial infarction after percutaneous coronary interventions.

**Aim** To study biomarkers of acute kidney injury (AKI) and prognosis, as well as the frequency of recurrent cardiovascular events in patients with myocardial infarction and percutaneous coronary interventions.

**Methods** 166 patients with myocardial infarction and performed percutaneous coronary interventions were studied, divided into 2 groups: with acute kidney injury (n = 91) and without it (n = 50), the control group consisted of 25 people. All patients underwent standard general clinical and biochemical blood tests to assess the level of C-reactive protein, markers of myocardial necrosis, natriuretic peptide (NTproBNP), microalbuminuria (MAU). In both groups, the glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD-EPI formula. An increase in serum creatinine by 26.5 mmol/L or more during the first 3 days from the value at admission was the reason for the study of the level of Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) and interleukin 18 (IL-18) in urine on the 3rd and 14th days from hospitalization. All patients underwent coronary angiography and stenting of the infarct-dependent artery. 6 months and 1 year after discharge for this acute coronary event, repeated examinations of patients were performed to assess the frequency of repeated cardiovascular events and kidney function.

**Results** It was revealed that the creatinine level in the examined patients did not differ statistically significantly at admission, but there was a decrease in the filtration function of the kidneys in patients with AKI. On the third day of hospitalization, there was an increase in creatinine levels in the first group of patients with a decrease in GFR. The level of the KIM-1 and IL-18 molecules on the 3rd day of hospitalization in the first group was higher than the corresponding indicator of the comparison group. Also, patients with AKI showed a significant increase in the level of NTproBNP and MAU in the early period of kidney damage. When studying correlations, it was revealed that the level of MAU in the group with AKI is interrelated with the indicator of C-reactive protein and creatinine on the 3rd day of hospitalization. Also, a positive statistically significant correlation was found between the level of the KIM-1 molecule, IL-18, creatinine level on the 3rd day of hospitalization, NTproBNP and the level of MAU. During the follow-up of patients 6 months and a year after discharge, unstable angina pectoris, myocardial infarction, as well as progression of chronic heart failure were more often detected in the group with AKI. A persistent decrease in kidney function after a year was observed in most patients of the first group.

**Conclusion**

The data obtained indicate the influence of acute kidney injury on the progression of renal dysfunction and the frequency of recurrent cardiovascular events, which is confirmed by the obtained associative relationships of the level of the KIM-1 molecule, creatinine and GFR with the prognosis of cardiovascular disease.

**Keywords**

Myocardial infarction • Acute kidney injury • Prognosis markers • Coronary events • Percutaneous interventions

*Received: 05.09.2022; received in revised form: 16.10.2022; accepted: 18.11.2022*

**Список сокращений**

ИЛ-18 – интерлейкин 18	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ИМ – инфаркт миокарда	ХБП – хроническая болезнь почек
МАУ – микроальбуминурия	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ОКС – острый коронарный синдром	ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства
ОПП – острое почечное повреждение	

**Введение**

Высокая распространенность, непредсказуемый исход и отсутствие четких прогностических критериев делают острый коронарный синдром (ОКС) одной из центральных проблем здравоохранения во всем мире [1]. Известно, что в настоящее время для пациентов с ОКС ведущее значение имеют рентгеноконтрастные методы диагностики и лечения [2, 3]. Несмотря на пользу, их применение может приводить к ряду осложнений, одним из которых является острое почечное повреждение (ОПП). Исходно ОПП – часто сопутствующее состояние у больных острым инфарктом миокарда (ИМ), которое может затруднять и откладывать своевременное проведение основного метода обследования и лечения ОКС вследствие пути элиминации рентгеноконтрастных препаратов через почки [4, 5]. По данным метаанализа, в который вошло двадцать пять исследований с участием 254 408 взрослых (55 150 с ОПП), ОПП было ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистой смертности на 86% и серьезных сердечно-сосудистых событий на 38%, а также сердечной недостаточности на 58% и конкретно острого ИМ на 40% [6]. У пациентов с ОПП увеличиваются средний койко-день пребывания в стационаре, частота повторных сердечно-сосудистых событий, в том числе в отдаленном периоде наблюдения [7]. По уровню сывороточного креатинина рутинно устанавливается функциональная способность почек, но это не является достоверным и точным методом оценки почечной функции вследствие того, что между истинным повреждением почек и показателем сывороточного креатинина возможна 24–48-часовая задержка [8]. Кроме того, уровень креатинина определяется такими факторами, как объем мышечной массы, парезы конечностей, особенности питания, прием определенных препаратов, в связи с чем креатинин выступает сравнительно поздним и недостаточно чувствительным маркером острых изменений почечной функции. В результате ОПП долгое время остается

бессимптомным, приводя к необратимым последствиям [9–11]. Все вышесказанное определяет необходимость дальнейшего изучения прогностического значения ОПП у больных ИМ, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) [5].

**Цель исследования:** изучить биомаркеры ОПП и прогноза, а также частоту повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ и ЧКВ.

**Материалы и методы**

Исследование проведено в кардиологическом отделении для лечения больных ОКС Алтайского краевого кардиологического диспансера. В исследование включены 166 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и без подъема ST с выполненным ЧКВ в возрасте от 34 до 79 лет. Средний возраст обследованных составил  $61,1 \pm 0,9$  года. Пациенты разделены на две группы. Первую группу составил 91 участник: 66 (72%) мужчин и 25 (27%) женщин в возрасте  $61,8 \pm 1,1$  года, перенесшие ЧКВ и имевшие признаки острого повреждения почек. Во вторую группу вошли 50 лиц с ОКС и перенесенным ЧКВ, без признаков ОПП, средний возраст  $60,6 \pm 1,6$  года. Третья группа (группа контроля) включала 25 добровольцев, не имевших в анамнезе ОКС, хронической болезни почек (ХБП) и другой органической патологии, в возрасте  $48,3 \pm 2,8$  года. Исходная характеристика пациентов, их клинико-anamnestические данные и некоторые лабораторные показатели, а также анализ частоты сердечно-сосудистых событий у больных ИМ и ОПП уже опубликованы нами ранее [12].

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Все включенные в исследование пациенты подписывали одобренную локальным этическим комитетом форму добровольного информированного согласия.

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18, но моложе 80 лет с острым ИМ с подъемом сегмента ST и без подъема ST, перенесшие ЧКВ.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 80 лет, сахарный диабет, активный онкологический процесс, анемия тяжелой степени, системные заболевания, активный воспалительный процесс, ХБП, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIb стадии и выше. Диагноз ИМ был установлен на основании Четвертого универсального определения ИМ (ESC/ACC/AHA/WHF (2018 г.)) [2].

При поступлении в стационар у всех больных проведен сбор жалоб, анамнеза. Исследованы общеклинический и биохимический анализы крови с определением глюкозы, мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ), маркеров некроза миокарда (высокочувствительный тропонин I), натрийуретического пептида (NTProBNP), микроальбуминурии (МАУ). Всем обследованным рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (рекомендации KDIGO 2012 г.) [3]. При повышении сывороточного креатинина (более чем на 26,5 ммоль/л от исходного значения) в течение первых трех суток, на 3-и и 14-е сутки госпитализации методом конкурентного иммуноферментного анализа в моче определены уровень молекулы Kidney Injury Molecule-1 (КИМ-1) набором ELISA (Enzo Life Sciences, Швейцария) и интерлейкин 18 (ИЛ-18) набором ELISA (Bender MedSystems, Австрия) [9].

Инструментальное обследование включало запись электрокардиограммы в 12 отведениях, эхокардиографию с оценкой размеров полостей сердца, фракции выброса на УЗИ-аппарате Siemens Acuson Antares (Германия, 2011 г.). Селективная коронароангиография осуществлена бедренным или радиальным доступом с использованием ангиографа Innova 3100 (General Electric, США), всем больным выполнено стентирование инфаркт-зависимой артерии. В исследовании использовано низкоосмолярное контрастное вещество «Ультравист 370», средний объем которого составил  $163,7 \pm 4,2$  мл. Всем пациентам проведено УЗИ почек.

По прошествии 6 мес. и года после выписки пациенты вызваны для амбулаторного осмотра в кабинет восстановительного лечения Алтайского краевого кардиологического диспансера, где повторно им проведен анализ жалоб, анамнеза, объективного статуса, принимаемой терапии, лабораторных данных, в частности креатинина с оценкой СКФ, данных эхо- и электрокардиографии, повторных сердечно-сосудистых событий и исходов ОПП за указанный период.

Через год после выписки осмотрены 125 (88,6%) пациентов первой и второй групп, остальные 15 (10,6%) больных наблюдались по месту жительства и опрошены по телефону в консультативно-диагностическом центре, один (0,8%) пациент скончался.

### Статистический анализ

Статистические расчеты проведены с помощью

пакета программ STATISTICA 6 (StatSoft, США). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах оценены средние арифметические и среднеквадратические (стандартные) ошибки среднего и стандартного отклонения. Непрерывные величины выражены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего. Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлена с использованием критерия Шапиро – Уилка. Определены критерий Пирсона (хи-квадрат) и достигнутый уровень статистической значимости этого критерия. Взаимосвязь количественных признаков оценена с помощью корреляционного анализа по Спирмену [10].

### Результаты

По большинству клинико-anamnestических показателей статистически значимых различий между участниками первой и второй групп не выявлено (табл. 1).

Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту:  $64,6 \pm 1,1$  и  $59,9 \pm 5,2$  года соответственно,  $p = 0,102$ . В группе больных ОПП осложнений ИМ в виде KILLIP II было значительно больше, чем во второй группе: 33 (36,2%) против 7 (14%) случаев,  $p = 0,005$  (табл. 2). Также следует отметить, что в первой группе чаще, чем в группе сравнения, наблюдались пароксизмы фибрилляции предсердий: 14 (15,3%) против 1 (2%) соответственно,  $p = 0,014$ .

По уровню полученных первых значений сывороточного креатинина статистически значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено (табл. 3), однако показатель СКФ в первой группе был выше, чем во второй ( $p < 0,001$ ), что может свидетельствовать о возможном субклиническом почечном повреждении. На третьи сутки госпитализации в группе с ОПП диагностировано статистически значимое повышение уровня креатинина по сравнению с аналогичным показателем группы без ОПП. Соответственно, в первой группе снижение СКФ отмечено до  $51,8 \pm 1,7$  мкмоль/л, во второй группе данный показатель составил  $90,2 \pm 2,4$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). На 14-й день госпитализации в обеих группах также оценена динамика уровня креатинина и функции почек. Так, у больных первой группы уровень креатинина был ниже, чем во втором определении, но тем не менее превышал показатель в группе без ОПП:  $98,6 \pm 2,8$  и  $75,8 \pm 1,5$  мкмоль/л соответственно ( $p < 0,001$ ). Статистически значимые различия между первой и второй группами также наблюдались по уровню NT-proBNP, МАУ и тропонину I. Уровень NT-proBNP был достоверно выше в первой группе, чем в группе с сохранной

функцией почек:  $1\,733,4 \pm 286,1$  против  $660,4 \pm 67,4$  ед. соответственно ( $p = 0,005$ ). Уровень молекулы КИМ-1, оцененный на 3-й день госпитализации, у пациентов первой группы статистически значимо превышал показатель второй группы:  $1\,990,9 \pm 147,6$  против  $1\,269,8 \pm 126,1$  пг/мл соответственно ( $p =$

$0,001$ ). ИЛ-18 в группе с ОПП превышал аналогичный показатель группы без ОПП:  $168,0 \pm 12,9$  против  $114,9 \pm 11,5$  ( $p = 0,008$ ).

У пациентов первой и второй групп статистически значимо различались уровни молекулы КИМ-1 и ИЛ-18 в зависимости от сроков исследования.

**Таблица 1.** Клинико-anamnestическая характеристика обследованных пациентов  
**Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics examined patients

Показатель / Indicator		Пациенты с ОИМ и ОПП / AMI patients with the presence of AKI, n = 91	Пациенты с ОИМ без ОПП / AMI patients without AKI, n = 50	p
Общее количество / Total amount, n		91	50	
Пол / Gender, n (%)	Ж / F	25 (27,4)	14 (28)	0,947
	М / M	66 (72,5)	36 (72)	0,947
Средний возраст, лет / Average age, years		$64,6 \pm 1,1$	$60,6 \pm 1,6$	0,107
ОИМпST / STEMI, n (%)		63 (69,2)	32 (64)	0,526
ОИМбпST / NON-STEMI, n (%)		28 (30,7)	18 (34,6)	0,526
ИМ в анамнезе / History of myocardial infarction, n (%)		20 (21,9)	8 (16)	0,395
ТЛТ / TLT, n (%)	Догоспитально / Prehospital	16 (17,5)	14 (28)	0,148
	Госпитально / Hospital	12 (13,1)	5 (10)	0,578
ЧКВ в анамнезе / PCI history, n (%)		12 (13,1)	5 (10)	0,578
Коронарное шунтирование в анамнезе / History of coronary artery bypass grafting, n (%)		2 (2,1)	1 (2)	0,938
ГБ / АН, n (%)		87 (95,6)	44 (88)	0,092
Постоянная форма ФП / Permanent AF, n (%)		4 (4,3)	1 (2)	0,462
Пароксизмальная ФП / Paroxysmal AF, n (%)		6 (6,5)	3 (6)	0,890
Стадия ХСН / CHF stage, n (%)	0	25 (27,4)	13 (26)	0,850
	I	51 (56)	32 (64)	0,358
	IIa	15 (16,4)	5 (10)	0,291

**Примечание:** ГБ – гипертоническая болезнь; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОИМбпST – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ОПП – острое почечное повреждение; ТЛТ – тромболитическая терапия; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

**Note:** AF – atrial fibrillation; AN – hypertension; AKI – acute kidney injury; AMI – acute myocardial infarction; CHF – chronic heart failure; NON-STEMI – acute myocardial infarction without segment elevation ST; PCI – percutaneous coronary intervention; STEMI – acute myocardial infarction with segment elevation ST; TLT – thrombolytic therapy.

**Таблица 2.** Осложнения ИМ у пациентов первой и второй групп  
**Table 2.** Complications AMI at patients of the first and second groups

Осложнение ОИМ за период госпитализации / Complication of AMI during the period of hospitalization		Пациенты с ОИМ и ОПП / AMI patients with AKI, n = 91	Пациенты с ОИМ без ОПП / AMI patients without AKI, n = 50	p
Стадия по KILLIP, n (%)	I	37 (40,6)	38 (76)	0,001
	II	33 (36,2)	7 (14)	0,005
	III	9 (9,8)	1 (2)	0,081
	IV	12 (13,1)	4 (8)	0,353
Нарушения ритма и проводимости / Rhythm and conduction disturbances, n (%)	ФП / AF	14 (15,3)	1 (2)	0,014
	ЖТ / VT	10 (10,9)	7 (14)	0,599
	НЖТ / SVT	16 (17,5)	8 (16)	0,811
	АВ-блокада 2-й, 3-й ст. / AV block 2.3	4 (4,3)	2 (4)	0,911
	Дисфункция синусового узла / Sinus node dysfunction	3 (3,2)	2 (4)	0,829

**Примечание:** ЖТ – желудочковая тахикардия; НЖТ – наджелудочковая тахикардия; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОПП – острое почечное повреждение; ФП – фибрилляция предсердий; KILLIP – классификация острой сердечной недостаточности.

**Note:** AF – atrial fibrillation; AKI – acute kidney injury; AMI – acute myocardial infarction; KILLIP – classification of acute heart failure; SVT – supraventricular tachycardia; VT – ventricular tachycardia.

На 3-й день госпитализации показатели КИМ-1 и ИЛ-18 у больных ИМ и ОПП были выше в сравнении с 14-м днем госпитализации:  $1\,990 \pm 147,6$  и  $168,0 \pm 12,9$  против  $922,5 \pm 66,5$  и  $84,3 \pm 6,1$  соответственно (табл. 4). Также в группе ОПП, в сравнении с группой без ОПП, отмечено достоверное повышение уровня NT-proBNP и МАУ в остром периоде повреждения почек со снижением показателей к 14-му дню заболевания:  $1\,733,4 \pm 286$  и  $132,2 \pm 6,012$  против  $987,4 \pm 57,3$  и  $13,0 \pm 2,1$  соответственно.

У пациентов группы с ИМ и ОПП в сравнении с больными контрольной группой выявлены статистически значимые различия по биохимическим показателям, таким как уровень креатинина, оцененный на 3-и сутки госпитализации, СРБ, МАУ и NT-proBNP (табл. 5).

При изучении корреляционных связей между показателями пациентов группы с ИМ и ОПП выявлена отрицательная взаимосвязь показателя СКФ, оцененного на 3-и сутки госпитализации, и

NT-proBNP ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,007$ ), положительная связь СРБ и NT-proBNP ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,001$ ), уровень МАУ коррелировал с СРБ ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,001$ ), креатинином, оцененным на 3-и сутки госпитализации ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,009$ ). Также выявлена положительная статистически значимая корреляционная связь между уровнем КИМ-1 и ИЛ-18 ( $r = 0,81$ ,  $p < 0,001$ ), КИМ-1 и ИЛ-18 с уровнем креатинина, исследованным на 3-и сутки госпитализации ( $r = 0,23$ ,  $p = 0,028$  и  $r = 0,25$ ,  $p = 0,019$  соответственно), КИМ-1, NT-proBNP и уровнем МАУ ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,007$  и  $r = 0,31$ ,  $p = 0,003$  соответственно).

Все пациенты при выписке получали терапию согласно действующим клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ОКС [10]. Статины принимали 88 (97%) больных первой группы и 49 (98%) второй,  $p = 0,657$ ; аспирин – 89 (98%) и 50 (100%),  $p = 0,291$ ; клопидогрел – 48 (53%) и 29 (58%),  $p = 0,548$ ; тикагрелор – 43 (47%) и 21 (42%) пациент соответственно,  $p = 0,548$ .

**Таблица 3.** Сравнительная оценка динамики показателей почечной функции и маркеров прогноза у обследованных пациентов  
**Table 3.** Comparative assessment speakers indicators function kidney and prognosis markers at examined patients

Биохимические показатели / Biochemical indicators	Группа I / Group I, m±SE	Группа II / Group II, m±SE	p
Креатинин 1, мкмоль/л / Creatinine 1, μmol/L	82,3±1,9	77,8±1,6	0,712
СКФ 1 по СКД-ЕПІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> / GFR 1 by СКД-ЕПІ, mL/ min/1.73 m <sup>2</sup>	81,3±1,9	93,8±2,6	<0,001
Креатинин 2, мкмоль/л / Creatinine 2, μmol/L	130,4±3,5	79,2±2,1	<0,001
СКФ 2 по СКД-ЕПІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> / GFR 2 by СКД-ЕПІ, mL/ min/1.73 m <sup>2</sup>	51,8±1,7	90,2±2,4	<0,001
Креатинин 3, мкмоль/л / Creatinine 3, μmol/L	98,6±2,8	75,8±1,5	<0,001
СКФ по СКД-ЕПІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> / GFR by СКД-ЕПІ, mL/ min/1.73 m <sup>2</sup>	71,6±2,3	92,9±1,9	<0,001
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	48,4±4,9	38±5,3	0,176
Мочевая кислота, мг/дл / Uric acid, mg/dL	358,0±12,0	351,0±17,7	0,737
NT-proBNP, ед. / NT-proBNP, Units	1 733,4±286,1	660,4±67,4	0,005
Тропонин I нг/мл / Troponin I ng/mL	13,7 ±1,7	12,1±1,6	<0,001
МАУ, мг/л / MAU, mg/L	32,2±6,0	11±2,2	0,001
КИМ-1-1, пг/мл / KIM-1-1, pg/mL	1 990,9±147,6	1 269,8±126,1	0,001
ИЛ-18-1, пг/мл / IL-18-1, pg/mL	168,0±12,9	114,9±11,5	0,008

**Примечание:** ИЛ-18 – интерлейкин 18; КИМ-1 – kidney injury molecule-1; креатинин 1 – исследование при поступлении; креатинин 2 – исследование на 3-й день; креатинин 3 – исследование на 14-й день; МАУ – микроальбуминурия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – натрийуретический пептид; SE – стандартная ошибка.  
**Note:** creatinine 1 – study on admission; creatinine 2 – study on day 3; creatinine 3 – study on day 14; CRP – C-reactive protein; GFR – glomerular filtration rate; IL-18 – interleukin 18; KIM-1 – kidney injury molecule-1; MAU – microalbuminuria; NT-proBNP – natriuretic peptide; SE – standard error.

**Таблица 4.** Динамика уровней биомаркеров почечного повреждения и NT-proBNP у пациентов первой группы  
**Table 4.** Dynamics of the levels of biomarkers of kidney damage and NT-proBNP in patients of the first group

Биомаркер / Biomarker	3-й день госпитализации / 3rd day of hospitalization, m±SE	14-й день госпитализации / 14 day of hospitalization, m±SE	p
КИМ-1, пг/мл / KIM-1, pg/mL	1 990±147,6	922,5±66,5	<0,001
ИЛ-18, пг/мл / IL-18, pg/mL	168,0±12,9	84,3±6,1	<0,001
NT-proBNP, ед. / NT-proBNP, Units	1 733,4±286,1	987,4±57,3	<0,001
МАУ / MAU	32,2±6,012	13,0 ±2,1	<0,001

**Примечание:** ИЛ-18 – интерлейкин 18; КИМ-1 – kidney injury molecule-1; МАУ – микроальбуминурия; NT-proBNP – натрийуретический пептид; SE – стандартная ошибка.  
**Note:** IL-18 – interleukin 18; KIM-1 – kidney injury molecule-1; MAU – microalbuminuria; NT-proBNP – natriuretic peptide; SE – standard error.

Через год оценена приверженность лечению выписанных больных ИМ различным группам препаратов. Пациенты первой группы чаще, чем второй, принимали пролонгированные нитраты (27 (29,6%) против 6 (12%) случаев соответственно,  $p = 0,017$ ) в связи с большей частотой клинических проявлений ишемической болезни сердца.

Через 6 мес. и год после выписки у всех лиц обеих групп оценены частота повторных сердечно-со-

судистых событий, а также прогрессирование ХСН. Через 6 мес. в группе ОПП чаще, чем в группе без ОПП, регистрировали острые коронарные события (нестабильную стенокардию и ИМ) (табл. 6).

Через год наблюдения после выписки из стационара в группе пациентов с острым ИМ и ОПП чаще выявлены нестабильная стенокардия и повторный ИМ, а также прогрессирование ХСН до IIa стадии (табл. 7).

**Таблица 5.** Сравнительная оценка биохимических показателей у пациентов первой и третьей групп  
**Table 5.** Comparative assessment of biochemical parameters in patients of the first and third groups

Биохимический показатель / Biochemical indicator	Группа I / Group I, n = 91, m ± SE	Группа III / Group III, n = 43, m ± SE	p
Креатинин 1, мкмоль/л / Creatinine 1, μmol/L	82,3±1,9	75,8±2,1	0,182
СКФ 1 по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> / GFR 1 by CKD-EPI, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	81,3±1,9	86,7±2,9	0,193
Креатинин 2, мкмоль/л / Creatinine 2, μmol/L	130,4±3,5	70,8±2,3	<0,001
СКФ 2 по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> / GFR 2 by CKD-EPI, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	51,8±1,7	96,2±2,7	<0,001
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	48,4±4,9	8,2±0,9	<0,001
NT-proBNP, ед. / NT-proBNP, Units	1 733,4±286,1	272,2±26,3	<0,001
МАУ, мг/л / MAU, mg/L	32,2±6,0	9,5±0,8	0,001
КИМ-1-1, пг/мл / KIM-1-1, pg/mL	1 990,9±147,6	1 041,6±69,5	0,001
ИЛ-18-1, пг/мл / IL-18-1, pg/mL	168,0±12,9	92,5±5,4	0,005

**Примечание:** ИЛ-18 – интерлейкин 18; КИМ-1 – kidney injury molecule-1; креатинин 1 – исследование при поступлении; креатинин 2 – исследование на 3-й день; МАУ – микроальбуминурия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – натрийуретический пептид; SE – стандартная ошибка.

**Note:** P is the level of statistical significance; creatinine 1 – study on admission; creatinine 2 – study on day 3; CRP – C-reactive protein; GFR – glomerular filtration rate; IL-18 – interleukin 18; KIM-1 – kidney injury molecule-1; MAU – microalbuminuria; NT-proBNP – natriuretic peptide; SE – standard error.

**Таблица 6.** Частота повторных сердечно-сосудистых событий у обследованных пациентов через 6 мес. после выписки  
**Table 6.** Frequency of recurrent cardiovascular events after 6 months after discharge from examined patients

Показатель / Indicator	Пациенты с ОИМ и ОПП / AMI patients with AKI, n = 91	Пациенты с ОИМ без ОПП / AMI patients without AKI, n = 50	p
ОИМ рецидив / AMI relapse, n (%)	3 (3,2)	1 (2)	0,657
ОИМ повторный / AMI repeated, n (%)	3 (3,2)	1 (2)	0,657
Нестабильная стенокардия / Unstable angina, n (%)	17 (18,6)	2 (4)	0,01
ХСН 2a / CHF 2a, n (%)	7 (8)	2 (4)	0,39
ХСН 2б / CHF 2b, n (%)	2	0	0,29

**Примечание:** ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОПП – острое почечное повреждение; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

**Note:** AKI – acute kidney injury; AMI – acute myocardial infarction; CHF – chronic heart failure.

**Таблица 7.** Частота повторных сердечно-сосудистых событий у обследованных пациентов через год после выписки  
**Table 7.** Frequency of recurrent cardiovascular events one year after discharge from examined patients

Показатель / Indicator	Пациенты с ОИМ и ОПП / AMI patients with AKI, n = 91	Пациенты с ОИМ без ОПП / AMI patients without AKI, n = 50	p
Повторный ИМ / Repeated AMI, n (%)	15 (16)	2 (4)	0,02
Нестабильная стенокардия / Unstable angina, n (%)	27 (30)	6 (12)	0,02
Прогрессирование ХСН от I до IIa / CHF progression from I stages to IIa, n (%)	17 (13)	2 (4)	0,014
Прогрессирование ХСН от IIa до IIб / CHF progression from IIa before IIb, n (%)	3 (3)	0	0,19

**Примечание:** ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОПП – острое почечное повреждение; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

**Note:** AKI – acute kidney injury; AMI – acute myocardial infarction; CHF – chronic heart failure.

Кроме того, через год после выписки у всех пациентов первой группы оценена функция почек. Полное восстановление почечной функции наблюдалось у 16 (17%) человек первой группы, трансформация в ХБП до стадии С2 диагностирована у 38 (41,7%) пациентов, до С3а – у 23 (25%), ХБП стадии С3б имели 11 (12%) выписанных участников первой группы, ХБП С4 – 3 (3,2%) человека. Лишь у 4 (8%) больных острым ИМ без ОПП через год наблюдалась сниженная СКФ.

### Обсуждение

По результатам представленного исследования выявлено, что пациенты с ОПП чаще имели осложнения ИМ в виде острой сердечной недостаточности на уровне KILLIP II – 33 (36,2%) против 7 (14%) случаев ( $p = 0,005$ ), фибрилляции предсердий – 14 (15,3%) против 1 (2%) случая ( $p = 0,014$ ). Известно, что и сам по себе ИМ, особенно с подъемом сегмента ST и нестабильной гемодинамикой, является высоким фактором риска развития ОПП даже при отсутствии ранее выявленной ХБП и других факторов риска [13]. Так, при поступлении в стационар уровень креатинина у пациентов первой и второй групп не различался, но на третьи сутки госпитализации у больных первой группы наблюдалось достоверное в сравнении со второй группой повышение показателя ( $130,4 \pm 3,5$  против  $79,2 \pm 2,1$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ), что определяло диагноз ОПП у данных пациентов в соответствии с критериями KDIGO. Статистически значимые различия между обследованными первой и второй групп наблюдались по уровню NT-proBNP, МАУ и тропонину I. Данный факт позволяет использовать эти показатели в качестве маркеров прогноза исследуемых патологий (ОПП и ИМ), причем у пациентов первой группы, в сравнении с группой без ОПП, отмечено достоверное повышение уровня NT-proBNP и МАУ в остром периоде повреждения почек со снижением показателей к 14-му дню заболевания ( $1\ 733,4 \pm 286,1$  против  $987,4 \pm 57,3$  и  $32,2 \pm 6,012$  против  $13,0 \pm 2,1$  соответственно,  $p < 0,001$ ).

При изучении лабораторных показателей ОПП уровень молекулы КИМ-1, оцененный на 3-й день госпитализации, был статистически значимо выше у участников первой группы, чем у больных второй группы ( $1\ 990,9 \pm 147,6$  против  $1\ 269,8 \pm 126,1$  пг/мл,  $p = 0,001$ ), вероятно, вследствие ишемического повреждения проксимальных канальцев почки в острый период заболевания. ИЛ-18 в группе ОПП также превышал соответствующий показатель группы без ОПП ( $168,0 \pm 12,9$  против  $114,9 \pm 11,5$  пг/мл,  $p = 0,008$ ), что определяет его значимость в ранней диагностике ОПП. Кроме того, результаты нескольких клинических исследований показали, что повышенный уровень ИЛ-18 (от 70 до 300 пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с ОКС имеет

прогностическую ценность в отношении наступления смерти и коррелирует со степенью коронарного атеросклероза [14]. На 3-й день госпитализации уровни молекулы КИМ-1 и ИЛ-18 у больных первой группы были статистически значимо выше в сравнении с 14-м днем госпитализации:  $1\ 990 \pm 147,6$  против  $922,5 \pm 66,5$  пг/мл и  $168,0 \pm 12,9$  против  $84,3 \pm 6,1$  пг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ). Столь раннее повышение данных показателей свидетельствует о возможности использования их в качестве маркеров острой дисфункции почек на доклиническом этапе поражения органа, что крайне актуально в современной медицине [15, 16].

При изучении корреляционных связей получены данные о связи уровня молекулы КИМ-1, ИЛ-18 и креатинина с показателями прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные данные свидетельствуют о вероятном влиянии почечной дисфункции, в том числе ОПП, на дальнейший прогноз пациентов с ИМ, что оценено по результатам наблюдения больных через 6 мес. и год после ОКС.

Через 6 мес. у лиц с ОПП чаще, чем в группе без ОПП, регистрировали острые коронарные события (нестабильная стенокардия – 17 (18,6%) против 2 (4%) случаев,  $p = 0,01$ ). Через год наблюдения в группе с острым ИМ и ОПП чаще определяли не только нестабильную стенокардию (27 (30%) и 6 (12%) случаев,  $p = 0,02$ ), но и повторный ИМ (15 (16%) и 2 (4%) соответственно,  $p = 0,02$ ), прогрессирование ХСН до IIa стадии (17 (13%) и 2 (4%) соответственно,  $p = 0,014$ ). Также значительная часть больных ОПП и острым ИМ в будущем имеют стойкое снижение фильтрационной функции почек. Полное восстановление почечной функции наблюдалось лишь у 16 (17%) участников первой группы.

### Заключение

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что в практике врача необходимо использовать определение уровней биомаркеров ОПП наряду с традиционной оценкой уровня сывороточного креатинина пациентам с острым ИМ. Это позволит выявить заболевание и провести профилактику данного состояния на более ранних этапах, особенно при планируемой коронароангиографии. Кроме того, полученные корреляционные связи показателей почечной функции (МАУ, СКФ, КИМ-1) с маркерами прогноза (NT-proBNP и СРБ) свидетельствуют о взаимосвязи ОПП и частоты повторных сердечно-сосудистых событий. Через 6 мес. и год наблюдения после острого ИМ выявлено, что у пациентов группы ОПП чаще, чем в группе без ОПП, встречались повторные коронарные события (нестабильная стенокардия, повторные ИМ). Вышеуказанные данные определяют необходимость более детального наблюдения за данной

категорией больных как на стационарном, так и на амбулаторном этапе, более частой оценки функции почек, усиленной коррекции факторов риска, применения лекарственных препаратов с нефропротективными свойствами.

### Конфликт интересов

О.В. Демчук заявляет об отсутствии конфликта

интересов. И.А. Сукманова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

#### Информация об авторах

*Демчук Ольга Владимировна*, врач-кардиолог отделения для больных с острым коронарным синдромом краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4870-4384

*Сукманова Ирина Александровна*, доктор медицинских наук заведующая отделением для больных с острым коронарным синдромом краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Российская Федерация; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3903-0552

#### Author Information Form

*Demchuk Olga V.*, cardiologist at the Department for patients with acute coronary syndrome, the regional State Budgetary Healthcare Institution "Altai Regional Cardiological Hospital", Barnaul, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4870-4384

*Sukmanova Irina A.*, PhD, Head of the Department for patients with acute coronary syndrome, the Regional State Budgetary Healthcare Institution "Altai Regional Cardiological Hospital", Barnaul, Russian Federation; Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery with a course of additional professional education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Altai State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3903-0552

#### Вклад авторов в статью

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

*СИА* – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*DOV* – 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

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сукманова И.А., Танана О.С., Пономаренко И.В., Косяков А.П. Копептин и биомаркеры воспаления у пациентов с разными вариантами острого коронарного синдрома. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):4449. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49.
2. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
3. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2019; 40(3): 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
4. Hossain M.A., Costanzo E., Cosentino J., Patel C., Qaisar H., Singh V., Khan T., Cheng J.S., Asif A., Vachharajani T.J. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(1): 1-9. doi: 10.4103/1319-2442.225199.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. (Suppl)*. 2012; 2(1): 1-164. doi:10.1038/kisup.2012.2.
6. da Veiga G.L., da Costa Aguiar Alves B., Perez M.M., Raimundo J.R., de Araújo Encinas J.F., Murad N., Fonseca F.L.A. Kidney Diseases: The Age of Molecular Markers. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1306:13-27. doi: 10.1007/978-3-030-63908-2.
7. Yang Y., George K.C., Luo R. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2018; 19(1):374. doi: 10.1186 / s12882-018-1161-5.
8. Slocum J.L., Heung M., Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res*. 2012;159(4):277-89.
9. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;(8). С. 7-37. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
10. Lousa I., Reis F., Beirão I., Alves R., Belo L., Santos-Silva A. New Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease Management-A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):43. doi: 10.3390/ijms22010043.

11. Пономаренко И.В., Сукманова И.А. Современные биомаркеры повреждения почек: клиническое и прогностическое значение. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017;16(3): 168-176. doi: 10.18087/rhj.2017.3.2359

12. Демчук О.В., Сукманова И.А. Клиническое значение лабораторных показателей острого повреждения почек и маркеров прогноза у пациентов с инфарктом миокарда после чрескожных вмешательств. Современные проблемы науки и образования. 2021;(2):112. doi: 10.17513/spno.30564.

13. da Veiga G.L., da Costa Aguiar Alves B., Perez M.M., Raimundo J.R., de Araújo Encinas J.F., Murad N., Fonseca F.L.A. Kidney Diseases: The Age of Molecular Markers. Adv Exp Med Biol. 2021;1306:13-27. doi: 10.1007/978-3-030-63908-2.

14. Sun W., Han Y., Yang S., Zhuang H., Zhang J., Cheng

L., Fu L. The Assessment of Interleukin-18 on the Risk of Coronary Heart Disease. Med Chem. 2020;16(5):626-634. doi: 10.2174/1573406415666191004115128.

15. Rysz J., Gluba-Brzózka A., Franczyk B., Jabłonowski Z., Ciałkowska-Rysz A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. Int J Mol Sci. 2017;18(8):1702. doi: 10.3390/ijms18081702.

16. Ahmad T., Jackson K., Rao V.S., Tang W.H.W., Brisco-Bacik M.A., Chen H.H., Felker G.M., Hernandez A.F., O'Connor C.M., Sabbisetti V.S., Bonventre J.V., Wilson F.P., Coca S.G., Testani J.M. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. Circulation. 2018;137(19):2016-2028. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030112.

## REFERENCES

1. Sukmanova I. A., Tanana O. S., Ponomarenko I. V., Kosoukhov A. P. Kopeptin and biomarkers of inflammation in patients with different variants of acute coronary syndrome. Complex problems of cardiovascular diseases. 2017;6(4):4449. (In Russian) doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49.

2. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucchiarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393..

3. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2019; 40(3): 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.

4. Hossain M.A., Costanzo E., Cosentino J., Patel C., Qaisar H., Singh V., Khan T., Cheng J.S., Asif A., Vachharajani T.J. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018;29(1): 1-9. doi: 10.4103/1319-2442.225199.

5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. (Suppl). 2012; 2(1): 1-164. doi:10.1038/kisup.2012.2.

6. da Veiga G.L., da Costa Aguiar Alves B., Perez M.M., Raimundo J.R., de Araújo Encinas J.F., Murad N., Fonseca F.L.A. Kidney Diseases: The Age of Molecular Markers. Adv Exp Med Biol. 2021;1306:13-27. doi: 10.1007/978-3-030-63908-2.

7. Yang Y., George K.C., Luo R. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. BMC Nephrol. 2018; 19(1):374. doi: 10.1186 / s12882-018-1161-5.

8. Slocum J.L., Heung M., Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? Transl Res. 2012;159(4):277-89.

9. Moiseev V.C., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava J.D., Bobkova I.N., Villevalde S.V., Yefremovtseva M.A., Kozlovskaya L.V., Shvetsov M.Yu., Shestakova M.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Russian Journal of Cardiology. 2014;(8). P. 7-37. (In Russian) doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.

10. Lousa I., Reis F., Beirão I., Alves R., Belo L., Santos-Silva A. New Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease Management-A Review of the Literature. Int J Mol Sci. 2020;22(1):43. doi: 10.3390/ijms22010043.

11. Ponomarenko I. V., Sukmanova I. A. Modern biomarkers of kidney damage: clinical and prognostic significance. Russian Heart Journal. 2017;16(3):168-176. (in Russian) doi: 10.18087/rhj.2017.3.2359

12. Demchuk O.V., Sukmanova I.A. Clinical significance of laboratory indicators of acute kidney damage and forecast markers in patients with myocardial infarction after percutaneous interventions. Modern problems of science and education. 2021;(2):112. (In Russian) doi: 10.17513/spno.30564.

13. da Veiga G.L., da Costa Aguiar Alves B., Perez M.M., Raimundo J.R., de Araújo Encinas J.F., Murad N., Fonseca F.L.A. Kidney Diseases: The Age of Molecular Markers. Adv Exp Med Biol. 2021;1306:13-27. doi: 10.1007/978-3-030-63908-2.

14. Sun W., Han Y., Yang S., Zhuang H., Zhang J., Cheng L., Fu L. The Assessment of Interleukin-18 on the Risk of Coronary Heart Disease. Med Chem. 2020;16(5):626-634. doi: 10.2174/1573406415666191004115128.

15. Rysz J., Gluba-Brzózka A., Franczyk B., Jabłonowski Z., Ciałkowska-Rysz A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. Int J Mol Sci. 2017;18(8):1702. doi: 10.3390/ijms18081702.

16. Ahmad T., Jackson K., Rao V.S., Tang W.H.W., Brisco-Bacik M.A., Chen H.H., Felker G.M., Hernandez A.F., O'Connor C.M., Sabbisetti V.S., Bonventre J.V., Wilson F.P., Coca S.G., Testani J.M. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. Circulation. 2018;137(19):2016-2028. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030112.

**Для цитирования:** Демчук О.В., Сукманова И.А. Острое почечное повреждение у пациентов с инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами: лабораторные маркеры и влияние на частоту повторных сердечно-сосудистых событий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4): 25-34. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-25-34

**To cite:** Demchuk O.V., Sukmanova I.A. Acute kidney injury in patients with myocardial infarction and percutaneous coronary interventions: laboratory markers and the influence on the frequency of recurrent cardiovascular events. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4): 25-34. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-25-34



УДК 616.12-089

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-35-46

## МОДИФИЦИРУЕМЫЕ И НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

А.Н. Стасев, И.К. Халивопуло, А.В. Шабалдин, В.И. Афанасьев, А.В. Евтушенко,  
Л.С. Барбараш

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

### Основные положения

- Проведен ретроспективный анализ повторных операций по поводу дисфункции протеза в митральной позиции. Изучены предикторы риска неблагоприятных событий и летального исхода. Качество полученных предикторных характеристик верифицировано при помощи ROC-анализа.

#### Цель

Изучение предикторов риска неблагоприятных событий и летального исхода при репротезировании вследствие дисфункции протеза митрального клапана.

#### Материалы и методы

Проведено ретроспективное регистровое исследование кадамнеза пациентов, оперированных по поводу дисфункции протеза митрального клапана. Учитывали возраст и пол пациентов, показатели анамнеза жизни, основного и сопутствующих заболеваний, особенности первичного и повторного протезирования, срок функционирования первичного протеза, неблагоприятные события, летальный исход после повторной операции и другие (более 30 факторов). Для статистической обработки использовали логистическую регрессию (пошаговый вариант). Качество полученных предикторных характеристик верифицировали при помощи ROC-анализа.

#### Результаты

Выявлены факторы риска, которые отнесены к модифицируемым (время искусственного кровообращения, продолжительность ишемии миокарда) и немодифицируемым (фактор реоперации, исходная тяжесть состояния пациента, осложнения рестернотомии, сопутствующие вмешательства на аортальном клапане при повторной операции). Кроме того, определен протективный характер коррекции фибрилляции предсердий во время первичной операции.

#### Заключение

Модифицируемыми факторами, на которые можно воздействовать во время репротезирования митрального клапана по поводу дисфункции механического протеза, являются длительность искусственного кровообращения и время ишемии миокарда.

#### Ключевые слова

Протезирование • Митральный клапан • Биологический протез • Механический протез • Реоперация • Искусственное кровообращение • Время пережатия аорты • Дегенерация биопротезов • Операционный риск

Поступила в редакцию: 25.07.2022; поступила после доработки: 20.09.2022; принята к печати: 05.10.2022

## MODIFIABLE AND NONMODIFIABLE RISK FACTORS IN REDO MITRAL REPLACEMENT

A.N. Stasev, I.K. Khalivopulo, A.V. Shabaldin, V.I. Afanasyev, A.V. Evtushenko, L.S. Barbarash

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

- In the present study, we conducted a retrospective analysis redo mitral valve replacement due to prosthesis failure. Predictors of adverse events and death have been analyzed. The quality of obtained predictors was verified using ROC analysis.

Для корреспонденции: Виталий Игоревич Афанасьев, [afanvi@ketcardio.ru](mailto:afanvi@ketcardio.ru); адрес: Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Vitaliy I. Afanasyev, [afanvi@ketcardio.ru](mailto:afanvi@ketcardio.ru); address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

<b>Aim</b>	To analyze predictors of adverse events and death in redo mitral procedure for treating mitral bioprostheses failure.
<b>Methods</b>	The retrospective registry study of catamnesis of patients undergoing treatment for mitral valve prosthesis dysfunction was carried out. The age and gender of patients, medical history, underlying and comorbid diseases, features of primary replacement and reoperation, durability of the primary prosthesis, adverse events and death after redo mitral valve replacement and others (more than 30 factors) were taken into account. Stepwise logistic regression was used for statistical processing. The quality of obtained predictors was verified using ROC analysis.
<b>Results</b>	The results of the study have revealed that there are modifiable risk factors such as cardiopulmonary bypass time, ischemia time, and nonmodifiable risk factors like reoperation, baseline severity of the patient's condition, complications of median sternotomy, concomitant interventions on aortic valve during reoperation. Moreover, treating atrial fibrillation during primary replacement proved to have an overall protective effect.
<b>Conclusion</b>	The only modifiable factors that can be influenced during redo mitral valve replacement due to biological prosthesis failure are cardiopulmonary bypass duration and aortic cross-clamping time.
<b>Keywords</b>	Mitral valve replacement • Redo cardiac surgery • Reoperations • Cardiopulmonary bypass • Aortic cross-clamp time (x-clamp) • Bioprosthetic dysfunction • Perioperative risk factors • Mitral valve • Biological prosthesis • Mechanical prosthesis

*Received: 25.07.2022; received in revised form: 20.09.2022; accepted: 05.10.2022*

### Список сокращений

ОПН – острая почечная недостаточность    ССВО – синдром системного воспалительного ответа

### Введение

Количество хирургических коррекций приобретенных пороков сердца в России неуклонно растет. Так, в 2005 г. выполнено 6 604 операции на клапанах сердца, в 2010 г. число таких вмешательств возросло до 10 972. К 2019 г. этот показатель увеличился более чем в два раза от исходного, составив 13 639 операций в год [1].

Клапанный протез сердца влияет на организм пациента в целом при и после его имплантации. Это связано как с индукцией топического и системного воспалительного ответа, так и особенностями гемодинамики после хирургической коррекции порока [2]. Показано, что тип имплантируемого протеза определяет характер риска развития осложнений в ранний и отдаленный послеоперационный периоды. На данный момент возможна имплантация двух типов устройств: механического и биологического протезов клапана сердца. Результаты рандомизированных исследований, в которых сравнивают оба типа протезов, неизменно подтверждают сходную выживаемость, отсутствие значимых различий в частоте клапанных тромбозов и тромбоэмболий, а также более высокий риск кровотечения при имплантации механических протезов и более частые

повторные вмешательства при использовании биологических протезов [3, 4].

Главный недостаток биологического протеза – необходимость повторного вмешательства и связанные с ним риски неблагоприятного события, которые значительно превосходят таковые при первичной операции [5]. К наиболее значимым неблагоприятным событиям при реоперации вследствие дисфункции биологического клапана сердца в митральной позиции относятся травматизация структур камер сердца, более длительное время вмешательства и искусственного кровообращения. При кумуляции этих событий и конституциональных неблагоприятных факторов может наступить смерть [6].

**Цель настоящего исследования:** изучить предикторы риска неблагоприятных событий и летального исхода при репротезировании митрального клапана вследствие дисфункции биологического протеза.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 192 повторных операций по поводу дисфункции протеза в митральной позиции, выполненных в НИИ КПССЗ (Кемерово) с 2007 по 2021 г. (за 15 лет).

Проанализировано более 30 факторов из регистра операций на клапанах сердца, которые, в соответствии с гипотезой исследования, могли оказать влияние на исход процедуры (табл. 1). В данном регистре учитывали возраст и пол пациентов, показа-

тели анамнеза жизни, основного и сопутствующих заболеваний, особенности первичного и повторного протезирования, срок функционирования первичного протеза, а также неблагоприятные события и летальный исход после повторной операции.

**Таблица 1.** Анализируемые зависимые и независимые факторы из регистра операций на клапанах сердца (при перечислении нескольких факторов каждый из них получает свой балл, при наличии)  
**Table 1.** The analyzed dependent and independent factors taken from the registry of cardiovascular surgeries (when listing several factors, each of these factors received its own score, in case it was available)

Классификация / Classification	Фактор / Factor	Размерность факторов / Dimension of factors
Зависимые факторы: неблагоприятные события / Dependent factors: adverse events	Смерть, синдром полиорганной недостаточности, дыхательные нарушения: пневмония, гидроторакс, сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца, неврологические нарушения, синдром системного воспалительного ответа, гнойно-септические нарушения, острая почечная и печеночная недостаточность, интраоперационные коагулопатии / Death, multiple organ failure syndrome, respiratory disorders: pneumonia, hydrothorax, heart failure, cardiac arrhythmia, neurological disorders, systemic inflammatory response syndrome, purulent-septic disorders, acute renal failure, acute liver failure, intraoperative coagulopathy	Качественно: 0 баллов – нет события, 1 балл – есть событие / Quality: 0 points – no event, 1 point – event occurred
	Срок функционирования первичного протеза / Durability of the primary prosthesis	Количественно, годы / Quantitatively, years
Анамнестические факторы / Anamnestic factors	Пол / Gender	1 – мужской, 2 – женский / 1 – male, 2 – female
	Возраст / Age	Количественно, годы / Quantitatively, years
	Этиологические факторы (ревматизм, инфекционный эндокардит, соединительнотканная дисплазия в анамнезе, врожденный порок сердца, мультифокальный атеросклероз), курение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, заболевания легких / Etiological factors (rheumatism, infectious endocarditis, connective tissue dysplasia, congenital heart disease, multifocal atherosclerosis), smoking, hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, lung diseases	Качественно: 0 баллов – нет события, 1 балл – есть событие / Quality: 0 points – no event, 1 point – event occurred
Особенности первичного протезирования / Features of primary replacement	Фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, закрытая и открытая митральная комиссуротомия, сохранение задней створки, радиочастотная абляция при фибрилляции предсердий / AF, VEs, CMC, OMC, preservation of the posterior leaflet, conducting RFA in AF	Качественно: 0 баллов – нет события, 1 балл – есть событие / Quality: 0 points – no event, 1 point – event occurred
	Тип протеза митрального, аортального клапанов (первичный) / Type of MV prosthesis, Type of AV prosthesis (primary)	1 – механический, 2 – биологический / 1 – mechanical, 2 – biological
	Размер протеза митрального клапана / The size of MV prosthesis	Количественно, мм / Quantitatively, mm
	Тип операции на аортальном и трикуспидальном клапанах / Type of operation AV, TV	1 – пластика, 2 – протезирование / 1 – repair, 2 – replacement
Особенности повторного протезирования / Features of redo replacement	Тип протеза митрального клапана / Type of MV prosthesis	1 – механический, 2 – биологический / 1 – mechanical, 2 – biological
	Размер протеза митрального клапана / The size of MV prosthesis	Количественно, мм / Quantitatively, mm
	Тип операции на аортальном и трикуспидальном клапанах / Type of surgery on TV and AV	1 – пластика, 2 – протезирование / 1 – repair, 2 – replacement
	Продолжительность искусственного кровообращения, ишемии / CPB time, ischemia time	Количественно, мин / Quantitatively, min
	Восстановление ритма, травма при рестернотомии, тромбоз, первичная тканевая дегенерация, осложнения ритма после реоперации (предсердный ритм, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, синдром слабости синусового узла) / Restoration of sinus rhythm, injury during re sternotomy, thrombosis, PTD, rhythm complications after surgery (atrial rhythm, AF, AVB, SSS)	Качественно: 0 баллов – нет события, 1 балл – есть событие / Quality: 0 points – no event, 1 point – event occurred

**Note:** AF – atrial fibrillation; AV – aortic valve; AVB – atrioventricular block; CMC – closed mitral commissurotomy; CPB – cardiopulmonary bypass; MV – mitral valve; OMC – open mitral commissurotomy; PTD – primary tissue degeneration; RFA – radiofrequency ablation; SSS – sick sinus syndrome; TV – tricuspid valve; VEs – ventricular extrasystole.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ STATISTICA for Windows версия 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 17.5.3 (MedCalc Software Ltd., Бельгия) по правилам вариационной статистики. Для поиска предикторов летального исхода и неблагоприятных событий после реоперации на митральном клапане применена логистическая пошаговая регрессия (статистический метод классификации с использованием линейного дискриминанта Фишера). Зависимой переменной были случаи отсутствия (0 баллов) или наличия (1 балл) неблагоприятных событий или летального исхода, независимыми – все показатели регистра. Коэффициенты, полученные для выявленных значимых предикторов, указывали на степень их ассоциации с зависимой переменной, а знак (– или +) – на положительную или отрицательную связь. Положительная связь свидетельствовала о том, что показатель является предиктором, отрицательная – протектором. Кроме того, полученная при анализе логистическая функция с весовыми коэффициентами для каждого предиктора и протектора отражала взаимодействие и интегральное влияние полученных показателей на возможность наступления события (смерть, неблагоприятные исходы). Эффективность логистической функции оценена по показателю площади под кривой (AUC) из ROC-анализа, фактически ставшего стандартом оценки качества бинарной классификации. Поиск логистических функций выполнен как для летального исхода, так и отдельных неблагоприятных событий. Количественные данные представлены в

виде медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей (Q25; Q75). Сравнение значений уровней метрических показателей в несвязанных выборках проведено с помощью критерия хи-квадрат. Вероятность ошибки первого рода принята за 5%, соответственно уровень статистической значимости выявлен при  $p < 0,05$ , что соответствует стандартным требованиям [7].

### Результаты

Первичное протезирование митрального клапана биологическими протезами проведено в 192 случаях. Возраст пациентов на момент первой операции составил от 12 до 63 лет, медиана – 44,03 (28,23; 59,81) года. Хирургическая коррекция проведена 69 мужчинам и 123 женщинам (в соотношении 1:1,78). Срок функционирования первичного протеза варьировал от 6 мес. до 15 лет, медиана – 8,21 (1,14; 14,27) года.

При репротезировании митрального клапана использовали 56 биологических и 136 механических протезов. Возраст пациентов на момент повторной операции составил 13–64 года, медиана – 52,37 (34,91; 61,83) года. После повторной имплантации 6 больных умерли с биологическим протезом митрального клапана и 18 – с механическим. Продолжительность жизни пациентов с момента реимплантации биологических и механических протезов значимо не различалось ( $p > 0,05$ ).

В табл. 2 представлено сравнение неблагоприятных событий и летального исхода у больных с повторно имплантированными механическими и биологическими протезами митрального клапана.

**Таблица 2.** Сравнение неблагоприятных событий и летального исхода у пациентов с различными типами протеза митрального клапана

**Table 2.** Comparison of adverse events and death in patients with different types of mitral valve prosthesis

Аналит / Events	Биологический протез / Biological prosthesis		Механический протез / Mechanical prosthesis	
	Абс. / absolute	%	Абс. / absolute	%
Летальный исход / Fatal outcome	6	10,91	18	13,24
Синдром полиорганной недостаточности / Multiple organ dysfunction syndrome	27	49,09	67	49,26
Дыхательная недостаточность (пневмония, гидроторакс и др.) / Respiratory failure (pneumonia, hydrothorax, etc.)	34	61,82	80	58,82
Сердечная недостаточность / Heart failure	32	58,18	91	66,91
Нарушения ритма сердца / Heart arrhythmias	16	29,09	36	26,47
Неврологические события / Neurological events	3	5,45	12	8,82
Синдром системного воспалительного ответа / Systemic inflammatory response syndrome	9	16,36	17	12,50
Гнойно-септические события / Purulent septic infections	9	16,36	11	8,09
Острая почечная недостаточность / Acute renal failure	11	20,00	20	14,71
Острая печеночная недостаточность / Acute liver failure	3	5,45	8	5,88
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание / Disseminated intravascular coagulation	4	7,27	4	2,94
Лимфоррея / Lymphorrhea	4	7,27	3	2,21

**Примечание:** все различия для сравниваемых показателей не имели статистической значимости.  
**Note:** all the differences for the compared indicators had no statistical significance.

На периоперационную летальность и частоту неблагоприятных событий тип вновь имплантированного протеза влияния не оказывал.

Для определения предикторов летального исхода при репротезировании митрального клапана проведена логистическая регрессия, значимые результаты которой представлены в табл. 3. Необходимо отметить, что бета-коэффициенты логистической регрессии отражают относительное влияние предиктора на зависимую переменную, а В-коэффициенты – прогностическую значимость предиктора. Именно они использованы в логистической функции и в соответствующем уравнении.

Из табл. 3 видно, что предикторами летального исхода были значимые показатели репротезирования: длительность искусственного кровообращения во время реоперации, время пережатия аорты, травма при рестернотомии, дополнительное оперативное вмешательство на аортальном клапане, а также отсутствие радиочастотной абляции при фибрилляции предсердий при первичном протезировании клапана. Кроме того, из анамнестических факторов предикторами выступали преимущественно заболевания, приведшие к формированию приобретенного порока митрального клапана. Положительная ассоциация достигнута для ревматизма, инфекционного эндокардита, соединительнотканной дисплазии как различных факторов

этиологии порока митрального клапана. В то же время степень выраженности недостаточности кровообращения до реоперации была ассоциирована с летальным исходом. Тем самым выраженная недостаточность кровообращения является независимым предиктором смерти после репротезирования в митральной позиции.

В результате полученных данных, с учетом предикторных и протекторных коэффициентов, удалось вывести логистическую функцию и уравнение для расчета риска летального исхода после репротезирования митрального клапана:

$$Y = (\exp Z / (1 + \exp Z)) \times 100$$

$$Z = (-0,405 + 0,002 \times X1 + 0,281 \times X2 + 0,263 \times X3 + 0,274 \times X4 - 0,097 \times X5 + 0,202 \times X6 - 0,094 \times X7 + 0,322 \times X8 + 0,002 \times X9), \text{ где}$$

X1 – время ИК при репротезировании, мин; X2 – травма при рестернотомии, баллы (0 – нет, 1 – есть); X3 – факт влияния на повторный характер вмешательства (инфекционный эндокардит в анамнезе: 0 – нет, 1 – есть); X4 – факт влияния на повторный характер вмешательства (ревматизм в анамнезе: 0 – нет, 1 – есть); X5 – нарушение кровообращения до репротезирования митрального клапана, степень; X6 – факт влияния на повторный характер вмешательства (соединительнотканная дисплазия в анамнезе: 0 – нет, 1 – есть); X7 – применение метода для фибрилляции предсердия, радиочастотная

**Таблица 3.** Предикторы и протекторы смерти после репротезирования митрального клапана (смерть – 1 балл, выживаемость – 0 баллов; в таблице представлены значимые предикторы)  
**Table 3.** Protectors and predictors of death after mitral valve replacement (death – 1 point, survival – 0 points; the table shows significant predictors)

Аналит / Parameter	Бета / Beta	Стандартная ошибка Бета / Standard Error Beta	В	Стандартная ошибка В / Standard Error B	Р
Свободный член логистической регрессии / Independent variable in regression			-0,405	0,189	0,034
Время искусственного кровообращения при реоперации / CPB time during redo replacement	0,413	0,090	0,002	0,001	0,000
Время ишемии (пережатия аорты) / Ischemia time (aortic cross-clamping)	0,176	0,099	0,002	0,001	0,046
Травма при рестернотомии / Cardiac injury during resternotomy	0,170	0,066	0,281	0,109	0,010
Фактор реоперации (инфекционный эндокардит) / Reoperation factor (infectious endocarditis)	0,267	0,078	0,263	0,076	0,001
Фактор реоперации (ревматизм) / Reoperation factor (rheumatism)	0,333	0,098	0,279	0,082	0,001
Фактор реоперации (соединительнотканная дисплазия) / Reoperation factor (connective tissue dysplasia)	0,178	0,090	0,202	0,102	0,049
Степень нарушения кровообращения до реоперации / CD degree before redo replacement	-0,154	0,070	-0,097	0,044	0,030
Лечение ФП методом РЧА (1 – есть, 0 – нет) / Treating AF with RFA (1 – yes, 0 – no)	-0,171	0,073	-0,094	0,040	0,020
Операции на АК при реоперации / Surgeries conducted on AV during redo replacement	0,220	0,086	0,322	0,125	0,011

**Примечание:** АК – аортальный клапан; РЧА – радиочастотная абляция; ФП – фибрилляция предсердий.

**Note:** AF – atrial fibrillation; AV – aortic valve; CD – circulatory system disorders; RFA – radiofrequency ablation, CPB – cardiopulmonary bypass.

абляция (0 – нет, 1 – есть); X8 – дополнительное операционное вмешательство на аортальном клапане во время реоперации; X9 – время ишемии (пережатия аорты), мин.

Для выявления чувствительности и специфичности уравнения расчета риска танатогенного эффекта репротезирования митрального клапана проведен ROC-анализ (рис. 1).

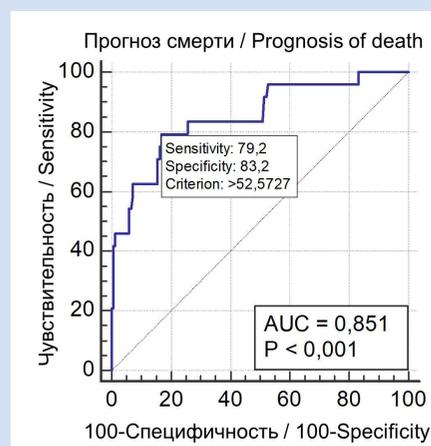
Специфичность (способность определять истинно положительные результаты) полученного уравнения составила 83,2%, чувствительность (способность определять истинно отрицательные результаты) – 76,2%. Эти условия выполнялись при критерии разграничения положительных и отрицательных результатов (ассоциативный критерий), равном 52,57%. Коэффициенты, полученные при расчете по представленному уравнению свыше индекса разграничения, соответствовали высокому риску летального исхода. Высокая чувствительность и специфичность представленного уравнения способствует возможности определения вектора развития событий после репротезирования митрального клапана.

Необходимо отметить, что на танатогенный эффект не влияли вид протеза, возраст и пол пациента, вредные привычки (курение), особенности питания и другие медико-социальные факторы. Значимый вклад оказывали конституциональные факторы, проявляющиеся хроническими аутовоспалительными заболеваниями и патологией соединительной ткани. Управляемыми (модифицируемыми) факторами, влияющими на танатогенный эффект, на которые можно воздействовать при репротезировании митрального клапана, являлись время искусственного кровообращения и ишемия миокарда. В настоящее время в НИИ КПССЗ активно разрабатывают методы репротезирования митрального клапана, позволяющие существенно уменьшить время искусственного кровообращения и пережатия аорты.

В целом на основании полученной логистической функции возможна разработка прототипа калькулятора и шкалы рисков танатогенного эффекта репротезирования митрального клапана.

Далее по такому же алгоритму обработаны все неблагоприятные события, вызванные репротезированием митрального клапана. В частности, для дыхательных нарушений (пневмония, гидроторакс и другие), развившихся после реоперации, выявлены предикторы и протекторы и логистическая функция, описывающая совместное влияние этих факторов на развитие данного неблагоприятного события (табл. 4).

Значимым предиктором, влиявшим на развитие дыхательных нарушений после повторной операции по замене протеза клапана в митральной позиции, было время искусственного кровообращения во время реоперации. Предиктором данной группы



**Рисунок 1.** ROC-анализ для определения специфичности и чувствительности в расчете риска неблагоприятного исхода репротезирования митрального клапана (смерти). Критерий разграничения благоприятного и неблагоприятного исхода (ассоциативный критерий) определяется процентом более 52,57

**Figure 1.** ROC curve for an unfavorable outcome of mitral valve replacement (death). The cut-off value for distinguishing a favorable and unfavorable outcome is percentage greater than 52.57

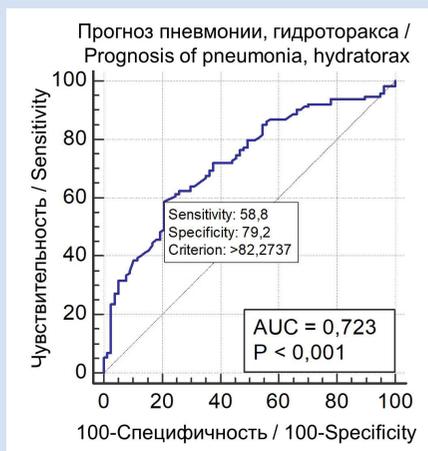
**Таблица 4.** Предикторы и протекторы дыхательных нарушений (пневмония, гидроторакс и другие) после репротезирования митрального клапана (нарушение – 1 балл, отсутствие нарушения – 0 баллов; в таблице представлены значимые предикторы)

**Table 4.** Predictors and predictors of respiratory disorders (RD: pneumonia, hydrothorax and others) after mitral valve replacement (RD – 1 point, absence of RD – 0 points; the table shows significant predictors)

Аналит / Parameter	Бета / Beta	Стандартная ошибка Бета / Standard Error Beta	В	Стандартная ошибка В / Standard Error B	Р
Свободный член логистической регрессии / Independent variable in logistic regression			2,579	0,947	0,007
Время искусственного кровообращения при реоперации / Cardiopulmonary bypass time during redo	0,180	0,075	0,002	0,001	0,017
Сохранение задней створки / Preservation of the posterior leaflet	-0,171	0,074	-0,237	0,102	0,022
Закрытая митральная комиссуротомия в анамнезе / Closed mitral commissurotomy in the anamnesis	-0,143	0,070	-0,215	0,105	0,043
Курение / Smoking	-0,155	0,075	-0,138	0,066	0,039
Наличие врожденного порока сердца / Congenital heart defect	0,176	0,076	0,692	0,299	0,022

патологий было наличие врожденного порока сердца, при котором сформировался клапанный порок. В то же время протекторами дыхательных нарушений были закрытый тип митральной комиссуротомии и сохранение задней створки после первичного протезирования. При этом курение также является протектором дыхательных нарушений после репротезирования. Этот феномен может быть объяснен значительной адаптацией курильщиков к гипоксии и слабым реактивным ответом бронхов легочной интерстиции на оперативное вмешательство. В целом полученная логистическая функция указывает на совместное влияние протекторов и предикторов на риск формирования дыхательных нарушений.

Для выявления значимости логистической функции, описывающей риск дыхательных нарушений после репротезирования митрального клапана, проведен ROC-анализ (рис. 2). Уравнение для логистической функции, составленное с учетом всех полученных предикторов и протекторов и их весовых коэффициентов, значительно отличает полученную кривую, ограничивающую AUC, от равновероятной прямой и 50% площадью под ней ( $p < 0,001$ ).



**Рисунок 2.** ROC-анализ эффективности логистической функции для риска формирования дыхательных нарушений по показателю AUC

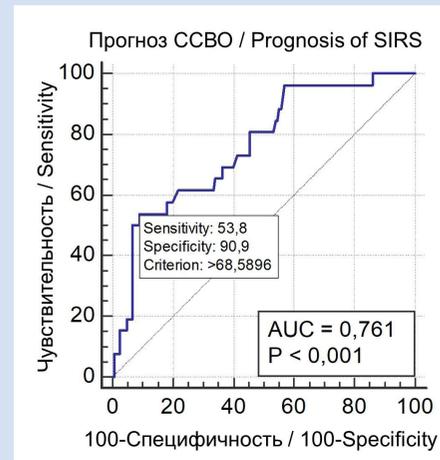
**Figure 2.** ROC curve for respiratory disorders, according to AUC

Для синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), развившегося после реоперации и установленного врачами-реаниматологами по результатам клинического и лабораторного обследования, выявлены предикторы и протекторы и логистическая функция, описывающая совместное влияние этих факторов на развитие данного неблагоприятного события (табл. 5).

Значимыми предикторами были возраст пациента и дополнительная операция на трикуспидальном клапане. В то же время наличие нарушений ритма после реоперации являлось протектором в риске развития ССВО. Логистическая функция, полученная по результатам исследования, указывает на совместное влияние протекторов и предикторов на риск ССВО.

Для выявления значимости этой функции проведен ROC-анализ (рис. 3). Полученная по логистическому уравнению кривая, ограничивающая AUC, значительно отличалась от равновероятной прямой и 50% площадью под ней ( $p < 0,001$ ).

Выявлены ассоциации для острой почечной недостаточности (ОПН), обусловленной повторным протезированием митрального клапана. Предикторные



**Рисунок 3.** ROC-анализ эффективности логистической функции для риска формирования ССВО по показателю AUC

**Примечание:** ССВО – синдром системного воспалительного ответа.

**Figure 3.** ROC curve for SIRS, according to AUC

**Note:** SIRS – systemic inflammatory response syndrome.

**Таблица 5.** Предикторы и протекторы значимого синдрома системного воспалительного ответа после репротезирования митрального клапана (синдром – 1 балл, отсутствие синдрома – 0 баллов; в таблице представлены значимые предикторы)

**Table 5.** Protectors and predictors of significant systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after mitral valve replacement (SIRS – 1 point, absence of SIRS – 0 points; the table shows significant predictors)

Аналит / Parameter	Бета / Beta	Стандартная ошибка Бета / Standard Error Beta	В	Стандартная ошибка В / Standard Error B	Р
Свободный член логистической регрессии / Independent variable in logistic regression			-0,395	0,168	0,020
Наличие или отсутствие вмешательства на ТК / Presence or absence of interventions on TV	0,161	0,071	0,118	0,052	0,024
Нарушение ритма после реоперации / Rhythm disturbance after redo	-0,226	0,073	-0,157	0,051	0,002
Возраст / Age		0,072	0,006	0,002	0,019

**Примечание:** ТК – трикуспидальный клапан.

**Note:** TV – tricuspid valve.

и протекторные ассоциации представлены в табл. 6. Предикторами этого неблагоприятного события были функциональный класс до реоперации и возраст пациента. Чем выше функциональный класс и старше больной, тем выше риск формирования ОПН после репротезирования. В то же время протекторами ОПН были применение радиочастотной абляции при хирургическом лечении фибрилляции предсердий, высокие степени нарушения кровообращения до реоперации и гипертоническая болезнь. На примере ОПН можно увидеть совместное действие двух схожих факторов, но с противоположным знаком: функциональный класс и степень нарушения кровообращения (первый является предиктором, второй – протектором). Данные факторы выделены и внесены в логистическую функцию, которая указывает на совместное влияние этих и других состояний на развитие ОПН.

Для выявления значимости этой функции проведен ROC-анализ (рис. 4). Полученная по логистическому уравнению кривая, ограничивающая AUC, значимо отличалась от равновероятной прямой и 50% площадью под ней ( $p < 0,001$ ). Кроме того, показаны положительные и отрицательные ассоциации для кровотечений вследствие коагулопатий, развившихся после повторного протезирования митрального клапана (табл. 7).

Предикторами данной патологии были время искусственного кровообращения и размер протеза митрального клапана, используемого при репротезировании, инфекционный эндокардит в анамнезе, ревматизм в анамнезе, а также фибрилляция предсердий после повторной имплантации протеза в митральную позицию. Представленные предикторы можно разделить на три группы: конституциональные, предрасполагающие к иммунным гиперреактивностям; операционные, влияющие на общую и топическую гипоксию; а также клапанные, в частности размер клапана.

Соответственно, протекторами коагулопатий были время ишемии миокарда при реоперации, применение радиочастотной абляции при фибрилляции предсердия и нарушения ритма после повторного протезирования митрального клапана. Для данного случая также характерно совместное действие двух схожих факторов (время искусственного кровообращения и продолжительность ишемии миокарда), усиливающих друг друга. Логистическая регрессия описала взаимосвязь факторов, представленных в табл. 6, с риском формирования коагулопатий. К внутрисудистым нарушениям, активирующим свертывание, могли привести большой размер митрального клапана, длительность искусственного кровообращения.

По результатам логистической регрессии получены соответствующая функция и уравнение, эффективность которых проверена ROC-анализом (рис. 5). Полученная в логистическом уравнении кривая, ограничивающая AUC, значимо отличалась

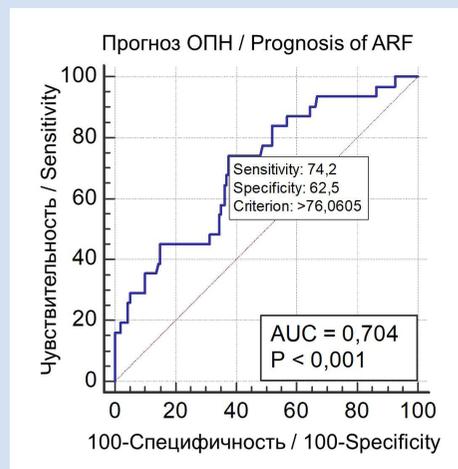


Рисунок 4. ROC-анализ эффективности логистической функции для риска формирования ОПН по показателю AUC  
Примечание: ОПН – острая почечная недостаточность.  
Figure 4. ROC curve for ARF, according to AUC  
Note: ARF – acute renal failure.

Таблица 6. Предикторы и протекторы острой почечной недостаточности после репротезирования митрального клапана (недостаточность – 1 балл, отсутствие недостаточности – 0 баллов; в таблице представлены значимые предикторы)

Table 6. Protectors and predictors of ARF after mitral valve replacement (ARF – 1 point, absence of ARF – 0 points, the table shows significant predictors)

Аналит / Parameter	Бета / Beta	Стандартная ошибка Бета / Standard Error Beta	В	Стандартная ошибка В / Standard Error B	Р
Свободный член логистической регрессии / Independent variable in logistic regression			-0,569	0,198	0,005
ФК до реоперации / FC before redo	0,264	0,081	0,148	0,045	0,001
Возраст / Age	0,243	0,081	0,008	0,003	0,003
Лечение ФП методом РЧА (1 – есть, 0 – нет) при первичной операции / Treatment of AF by RFA (1 – yes, 0 – no) during primary surgery	-0,156	0,077	-0,095	0,047	0,044
Степень нарушения кровообращения до реоперации / CD degree before redo	-0,175	0,079	-0,122	0,055	0,029
Гипертоническая болезнь / Hypertension	-0,173	0,084	-0,064	0,031	0,042

Примечание: РЧА – радиочастотная абляция; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий.  
Note: AF – atrial fibrillation; CD – circulatory system disorders; FC – functional class; RFA – radiofrequency ablation.

от равновероятной прямой и 50% площадью под ней ( $p < 0,001$ ). Так, 100% чувствительность и 90,2% специфичность уравнения указывают на возможность прогнозирования такого тяжелого осложнения репротезирования митрального клапана, как диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

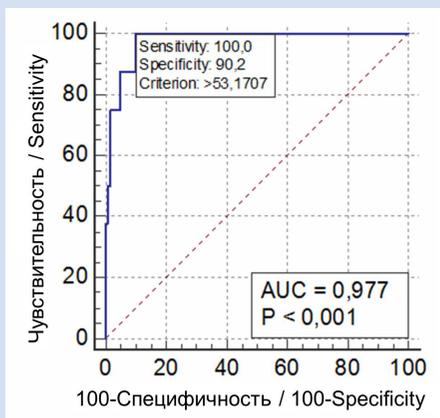
### Обсуждение

Биологические протезы клапанов сердца имеют ряд преимуществ, основным из которых является сохранение физиологичного потока крови через имплант. Пациент не нуждается в постоянной антикоагулянтной терапии, в результате чего снижается риск геморрагических кровотечений. Кроме того,

отсутствует необходимость в соблюдении строгой диеты; остается возможность для активного образа жизни, путешествий (пациент не привязан к медицинской организации для контроля международного нормализованного отношения, что лишь частично решается портативными устройствами), занятий спортом, в том числе контактными видами (бокс, футбол, баскетбол). Существенным преимуществом служит отсутствие шума при работе протеза, провоцирующего у некоторых больных и их близких развитие навязчивых состояний [6].

Несмотря на указанные преимущества, биологический клапанный протез имеет один существенный недостаток – ограниченный срок службы с необходимостью повторной операции, что делает его неоптимальным выбором у пациентов со сроком предполагаемой жизни больше среднего срока функционирования протеза. С учетом заявленных преимуществ многие молодые пациенты предпочитают биологический протез, несмотря на риск повторной операции. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, выбор биологического протеза зависит в первую очередь от информированного согласия пациента [8].

Результаты проведенного исследования показали, что на танатогенный эффект и неблагоприятные события после репротезирования митрального клапана значимо влияет продолжительность искусственного кровообращения. Механизм этого влияния, вероятно, связан с накоплением токсических метаболитов в крови, которые могут воздействовать



**Рисунок 5.** ROC-анализ эффективности логистической функции для риска формирования коагулопатий по показателю AUC

**Figure 5.** ROC curve for coagulopathy, according to AUC

**Таблица 7.** Предикторы и протекторы кровотечений вследствие коагулопатий после репротезирования митрального клапана (кровотечение – 1 балл, отсутствие кровотечения – 0 баллов; в таблице представлены значимые предикторы)

**Table 7.** Protectors and predictors of bleeding due to coagulopathy after mitral valve replacement (bleeding – 1 point, absence – 0 points; the table shows significant predictors)

Аналит / Parameter	Бета / Beta	Стандартная ошибка Бета / Standard Error Beta	В	Стандартная ошибка В / Standard Error B	Р
Свободный член логистической регрессии / Independent variable in logistic regression			-0,871	0,255	0,001
Время ИК при реоперации / CPB time during redo	0,639	0,088	0,002	0,000	0,000
Время ишемии миокарда при реоперации / Ischemia time during redo	0,369	0,087	0,002	0,001	0,000
Лечение ФП методом РЧА (1 – есть, 0 – нет) при первичной операции / Treatment of AF by RFA (1 – yes, 0 – no) during primary surgery	-0,145	0,069	-0,048	0,023	0,036
Размер протеза МК при реоперации / The size of MV prosthesis (redo)	0,207	0,065	0,026	0,008	0,002
Фактор реоперации (инфекционный эндокардит, ревматизм) / Reoperation factor (infectious endocarditis, rheumatism)	0,235	0,076	0,139	0,045	0,002
Нарушения ритма после реоперации / Rhythm disturbances after redo	-0,364	0,127	-0,149	0,052	0,005
ФП после реоперации / AF after redo	0,293	0,109	0,131	0,049	0,008

**Примечание:** ИК – искусственное кровообращение; МК – митральный клапан; РЧА – радиочастотная абляция; ФП – фибрилляция предсердий.

**Note:** AF – atrial fibrillation; CPB – cardiopulmonary bypass; MV – mitral valve; RFA – radiofrequency ablation.

непосредственно на клетки и ткани-мишени. Кроме того, они могут активировать чувствительные окончания афферентных путей вегетативной нервной системы и через эти пути влиять на трофическую иннервацию сердца и других органов и тканей. Также существует вероятность активации врожденного клеточного иммунитета за счет стресс-ассоциированных молекул, образующихся при длительном искусственном кровообращении [9].

Действие экзогенных факторов может быть усилено конституциональными характеристиками индивидуума. В частности, показаны ассоциации с ревматизмом, инфекционным эндокардитом, дисплазией соединительной ткани и врожденными пороками сердца как основными катамнестическими факторами, приводящими как к первичной, так и повторной операции. В то же время обнаруженные ассоциации указывают на высокий аутовоспалительный потенциал данных пациентов [10], а также на конституциональную несостоятельность соединительной ткани и способность к восстановлению поврежденных тканей [11]. Именно гиперреактивность иммунной системы у данной группы больных служит существенным неблагоприятным фактором, способствующим дисфункции биологического протеза в митральной позиции. Это состояние развивается постепенно и дает возможность проводить дополнительные лечебные и реабилитационные мероприятия.

Возраст пациентов выступил предиктором только клинически значимого ССВО, при котором требовалось применение вазоконстрикторов, и ОПН. Пожилые больные имели более высокий риск развития указанных неблагоприятных событий. При этом пол исследуемых не влиял на танатогенный эффект и риск формирования неблагоприятного события после повторного протезирования митрального клапана.

Необходимо отметить, что радиочастотная абляция при первичной операции повышает вероятность сохранения правильного ритма при повторном вмешательстве и снижает риск развития тяжелых расстройств кровообращения. Возможно, что ключевые предрасполагающие факторы определяют ССВО, коагулопатии, смерть. К таким факторам можно отнести конституциональную иммунную гиперреактивность, при которой развивается высокий гуморальный врожденный иммунный ответ через повышенный синтез молекул компонентов комплемента. Известно, что анафилотоксины, образующиеся при активации комплемента, активируют компоненты и факторы гемостаза [12]. Тем самым ССВО может быть триггером синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Сочетание этих двух процессов может предопределить судьбу пациента в ранние сроки после операции.

Еще раз отметим, что управляемыми факторами могут быть длительность искусственного кровообращения и продолжительность ишемии миокарда.

Очевидно, эти два фактора можно модифицировать, уменьшив время внутрисердечного этапа. К таким технологиям следует отнести отказ от иссечения каркаса первичного биопротеза и имплантацию нового клапана в уже установленную конструкцию. Кроме того, современные технологии, в частности катетерные методы замещения митрального клапана при дисфункции биопротеза, помогают в целом избежать как искусственного кровообращения, так и пережатия аорты. Однако по ряду причин эта технология применима не во всех случаях, поэтому в настоящее время значительная часть повторных процедур при дисфункциях биопротезов в митральной позиции осуществляются рутинным путем – с использованием искусственного кровообращения и кардиopleгии. В этих условиях основные усилия должны быть направлены на сокращение времени ишемии миокарда (операция без пережатия аорты) и искусственного кровообращения (сокращение времени внутрисердечного этапа).

Таким образом, высокой чувствительностью и специфичностью обладают бинарные модели предсказания риска летального исхода и коагулопатических кровотечений.

### Заключение

Танатогенный эффект репротезирования митрального клапана связан с длительностью искусственного кровообращения, а также этиологическими факторами, приводящими как к поражению митрального клапана, так и дисфункции биологического протеза (инфекционный эндокардит и ревматизм). Управляемыми факторами, на которые можно воздействовать во время повторного протезирования митрального клапана, являются длительность искусственного кровообращения и продолжительность ишемии миокарда. Регрессионные модели дисфункций дыхательной системы, острой почечной недостаточности, системного воспалительного ответа имеют умеренную предсказательную мощь, что требует поиска более значимых предикторов.

### Конфликт интересов

А.Н. Стасев заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.К. Халивопуло заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Шабалдин заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.И. Афанасьев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Евтушенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Информация об авторах**

*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

*Халивопуло Иван Константинович*, заведующий кардиохирургическим отделением № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0661-4076

*Шабалдин Андрей Владимирович*, доктор медицинских наук и. о. ведущего научного сотрудника лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8785-7896

*Афанасьев Виталий Игоревич*, ординатор по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1582-2707

*Евтушенко Алексей Валерьевич*, доктор медицинских наук 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** 0000-0001-8475-4667

*Барбараиш Леонид Семенович*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

**Author Information Form**

*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

*Halivopulo Ivan K.*, Head of the Cardiac Surgery Department No. 2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0661-4076

*Shabaldin Andrey V.*, PhD, Acting Chief Researcher at the Laboratory of Cellular Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8785-7896

*Afanasyev Vitaly I.*, Resident in Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1582-2707

*Yevtushenko Alexey V.*, PhD, 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** 0000-0001-8475-4667

*Barbarash Leonid S.*, Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

**Вклад авторов в статью**

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

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

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

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

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

*БЛС* – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

**Author Contribution Statement**

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

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

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

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулянов И. В., Вагизов И. И., Каипов А. Э. Клинические результаты протезирования клапанов сердца двустворчатым полнопроточным механическим протезом «МедИнж-СТ». *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020; 26(4): 141-148. doi: 10.33529/ANGIO2020419
2. Полиданов М. А., Блохин И. С. Септический эндокардит: клиника, морфологическая характеристика, протезирование клапанов. *Applied science of today: problems and new approaches*. Материалы Международной научно-практической конференции; 2019; 4 декабря; Петрозаводск; 2019. с. 129-137.
3. Энгиноев С.Т., Козьмин Д.Ю., Магомедов Г.М., Макеев С.А., Илов Н.Н., Чернов И.И., Тарасов Д.Г. Сравнительный анализ мини-торакоми и стернотомии при патологии митрального клапана – опыт одного центра. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019; 61 (4): 323-327. doi: 10.24022/0236-2791-2019-61-4-323-327
4. Евтушенко В.В., Макогончук И.С., Евтушенко А.В. Правила и принципы отбора пациентов на хирургическое лечение приобретенных пороков сердца, осложненных фибрилляцией предсердий. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2017;32(3):29-34. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-3-29-34
5. Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Стасев А.Н., Щеглова Н.А., Одаренко Ю.Н., Халивопуло И.К., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. In vitro исследование биологического протеза клапана для бесшовной фиксации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017;19(4):61-69. doi:10.15825/1995-1191-2017-4-61-69
6. Крючкова О. Н. Европейский кардиологический конгресс 2021 г., результаты основных исследований, новые клинические рекомендации. *Крымский терапевтический журнал*. 2021;3: 17-21.
7. Лакин, Г. Ф. Биометрия. М.: Высшая школа; 1990.
8. Малиновский Н. Н., Константинов Б. А., Дземешкевич С. Л. Биологические протезы клапанов сердца. М: Медицина; 1988.
9. Лебедев Д.И., Евтушенко А.В., Хорлампенко А.А. Факторы развития фибрилляции предсердий после операции на «открытом» сердце. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(2):40-44. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-40-44
10. Шилкина, Н. П., Масина, И. В., Дряженкова, И. В., Виноградов, А. А., Юнонин, И. Е. Аутоиммунитет и аутовоспаление в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):120-125. doi:10.26442/00403660.2020.12.200442
11. Евтушенко В.В., Евтушенко А.В., Павлюкова Е.Н., Сулова Т.Е., Гусакова А.М., Жилина А.Н., Курлов И.О., Попов С.В. Дисфункция синусового узла у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий: клинико-лабораторные параллели. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(1):123-128. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-1-123-128
12. Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н., Витковский Ю. А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2005; 2 (22): 3-16.

## REFERENCES

1. Abdulyanov I.V., Vagizov I.I., Kaipov A.E. Clinical results of cardiac valve repair with bicuspid full-flow mechanical prosthesis “MedEng-ST”. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020; 26(4): 141-148. doi: 10.33529/ANGIO2020419 (In Russian)
2. Polidanov M. A., Blohin I. S. Septicheskiy endokardit: klinika, morfologicheskaya harakteristika, protezirovaniye klapanov. *Applied science of today: problems and new approaches*. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii; 2019; 4 dekabrya; Petrozavodsk; 2019. s. 129-137. (In Russian)
3. Enginoyev S.T., Koz'min D.Yu., Magomedov G.M., Makeev S.A., Ilov N.N., Chernov I.I., Tarasov D.G. Comparative analysis of minithoracotomy and sternotomy in the pathology of mitral valve – the experience of one center. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019; 61 (4): 323–7 (in Russian). doi: 10.24022/0236-2791-2019-61-4-323-327
4. Evtushenko V.V., Makogonchuk I.S., Evtushenko A.V. Rules and principles of patient selection for surgical treatment of acquired heart diseases complicated by atrial fibrillation. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;32(3):29-34. (In Russian) doi:10.29001/2073-8552-2017-32-3-29-34
5. Klyshnikov K.U., Ovcharenko E.A., Stasev A.N., Scheglova N.A., Odarenko Yu.N., Khalivopulo I.K., Kudravtseva Yu.A., Barbarash L.S. In vitro study of a biological prosthetic valve for seamless fixation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017;19(4):61-69. (In Russ.) doi:10.15825/1995-1191-2017-4-61-69 (In Russian)
6. Kryuchkova O. N. Evropejskiy kardiologicheskij kongress 2021 g., rezul'taty osnovnyh issledovaniy, novye klinicheskie rekomendacii. *Krymskiy terapevticheskij zhurnal*. 2021;3: 17-21. (In Russian)
7. Lakin, G. F. Biometriya. Moscow: Vysshaya shkola; 1990.
8. Malinovskij N. N., Konstantinov B. A., Dzemeshkevich S. L. Biologicheskie protezy klapanov serdca. M: Medicina; 1988. (In Russian)
9. Lebedev D.I., Evtushenko A.V., Khorlampenko A.A. Factors for the development of atrial fibrillation after open heart surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(2):40-44. (In Russian) doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-40-44
10. Shilkina N.P., Masina I.V., Dryazhenkova I.V., Vinogradov A.A., Yunonin I.E. Autoimmunity and autoinflammation in pathogenesis of immunoinflammatory diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):120-125 (In Russian) doi:10.26442/00403660.2020.12.200442
11. Evtushenko V.V., Evtushenko A.V., Pavlyukova E.N., Suslova T.E., Gusakova A.M., Zhilina A.N., Kurlov I.O., Popov S.V. Sinus node dysfunction in patients with long-standing persistent atrial fibrillation: Clinical and laboratory parallels. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(1):123-128. (In Russian) doi:10.29001/2073-8552-2021-36-1-123-128
12. Kuznik B. I., Cybikov N. N., Vitkovskij YU. A. Edinaya kletочно-gumoral'naya sistema zashchity organizma. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2005; 2 (22): 3-16. (In Russian)

**Для цитирования:** Стасев А.Н., Халивопуло И.К., Шабалдин А.В., Афанасьев В.И., Евтушенко А.В., Барбараш Л.С. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска репротезирования митрального клапана. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4): 35-46. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-35-46

**To cite:** Stasev A.N., Khalivopulo I.K., Shabaldin A.V., Afanasyev V.I., Evtushenko A.V., Barbarash L.S. Modifiable and nonmodifiable risk factors in ReDo mitral surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4): 35-46. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-35-46

УДК 616.12-089

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-47-61

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ ФОРМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ: ИЗОЛЯЦИЯ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН В СРАВНЕНИИ С ОПЕРАЦИЕЙ «ЛАБИРИНТ V»

А.Ш. Ревишвили<sup>1</sup>, В.А. Попов<sup>1</sup>, В.В. Аминов<sup>2</sup>, Г.П. Плотников<sup>1</sup>, Е.С. Малышенко<sup>1</sup>,  
М.М. Анищенко<sup>1</sup>, М.А. Светкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Российская Федерация, 115093; <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (г. Челябинск)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, просп. Героя России Родионова Е.Н., 2, Челябинск, Российская Федерация, 454003

### Основные положения

• Процедура «Лабиринт V» достоверно уменьшает частоту рецидива аритмии в сравнении с биполярной радиочастотной аблацией устьев легочных вен как на госпитальном, так и среднеотдаленном этапе.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Цель

Оценка эффективности и безопасности изоляции устьев легочных вен (УЛВ) в сравнении с операцией «Лабиринт V» при лечении пароксизмальных форм фибрилляции предсердий (ФП) во время коронарного шунтирования (КШ).

#### Материалы и методы

В ретроспективное исследование изначально включены 139 пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей пароксизмальной формой ФП, из них у 71 (группа I) КШ сочеталось с биполярной радиочастотной аблацией (РЧА) УЛВ, а у 68 (группа II) – с операцией «Лабиринт V». С помощью метода псевдорандомизации (PSM) и поиска «ближайшего соседа» в соотношении 1:1 из каждой группы выделены по 30 пациентов, для которых проведен анализ результатов. Критериями невключения в исследование были экстренный характер КШ, сопутствующая клапанная патология, непароксизмальная форма ФП, декомпенсация хронических заболеваний, онкологическая патология. КШ выполнено в условиях нормотермической перфузии и тепловой кровяной гиперкалиевого кардиоopleгии. РЧА УЛВ и операция «Лабиринт V» проведены до этапа КШ в условиях параллельной перфузии без пережатия аорты. Проанализированы первичные (частота рецидива ФП/трепетания предсердий (ТП), сохранение синусового ритма при выписке и в отдаленном периоде, имплантация постоянного пейсмекера, частота больших кардио- и цереброваскулярных событий) и вторичные конечные точки.

#### Результаты

После PSM установлено, что группа КШ + «Лабиринт V» статистически достоверно отличалась от группы КШ + РЧА УЛВ по длительности операции (330 (310; 375) против 255 (225; 270) мин,  $p = 0,0001$ ), времени искусственного кровообращения (131 (113; 144) против 89 (74; 98) мин,  $p = 0,0001$ ), продолжительности аритмологического этапа (53 (44; 59) против 10 (9; 12) мин,  $p = 0,0001$ ). Тем не менее характер и частота осложнений в группах были сопоставимыми. Госпитальная летальность отсутствовала в обеих группах. Установлено достоверное снижение частоты рецидива ФП/ТП в группе КШ + «Лабиринт V» относительно группы КШ + РЧА УЛВ (13,3 против 33,3%,  $p = 0,044$ ). Во всех случаях синусовый ритм был восстановлен. Частота транзитной дисфункции синусового узла (не более 5 суток) в группах I и II составила 6,7 и 16,6%, но разница была недостоверной ( $p = 0,128$ ). Кумулятивная свобода от ФП/ТП без использования антиаритмической терапии через 12 мес. была достоверно выше в группе КШ + «Лабиринт V» в сравнении с группой КШ + РЧА УЛВ: 97 против 83,5% ( $p = 0,020$ ). Свобода от МАССЕ в обеих группах составила 96,7%.

**Для корреспонденции:** Максим Михайлович Анищенко, [max\\_arness@mail.ru](mailto:max_arness@mail.ru); адрес: ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Российская Федерация, 115093

**Corresponding author:** Maxim M. Anishchenko, [dvadtsatov@inbox.ru](mailto:dvadtsatov@inbox.ru) address: 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115093

**Заключение**

Процедура «Лабиринт V», применяемая при лечении сопутствующей пароксизмальной ФП, увеличивала длительность искусственного кровообращения и самой операции, но в целом не оказывала негативного влияния на течение послеоперационного периода, что свидетельствует о невысокой травматичности и безопасности методики. С другой стороны, сочетанная с КШ процедура «Лабиринт V» достоверно уменьшала частоту рецидива аритмии в сравнении с РЧА УЛВ как на госпитальном, так и среднеотдаленном этапе, что делает обоснованным применение данной операции в группе больных с пароксизмальной формой ФП и высоким риском прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова**

Фибрилляция предсердий • Ишемическая болезнь сердца • Радиочастотная абляция • Легочные вены • Коронарное шунтирование • Операция «Лабиринт»

Поступила в редакцию: 05.09.2022; поступила после доработки: 27.10.2022; принята к печати: 04.11.2022

## SURGICAL TREATMENT OF PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION CONCOMITANT TO CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING: PULMONARY VEIN ISOLATION OR MAZE V?

A.Sh. Revishvili<sup>1</sup>, V.A. Popov<sup>1</sup>, V.V. Aminov<sup>2</sup>, G.P. Plotnikov<sup>1</sup>, E.S. Malysenko<sup>1</sup>,  
M.M. Anishchenko<sup>1</sup>, M.A. Svetkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115093; <sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution "Federal Center for Cardiovascular Surgery (Chelyabinsk)" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2, Hero of Russia Rodionova E.N. Ave., Chelyabinsk, Russian Federation, 454003

### Highlights

- Maze V significantly reduces the recurrence of AF compared to bipolar RFA for PVI in the short and mid-term period.

**Aim**

To assess the effectiveness and safety of pulmonary vein isolation (PVI) in comparison with Maze V for treating paroxysmal atrial fibrillation (AF) concomitant to coronary artery bypass grafting (CABG).

**Methods**

Medical records of 139 patients with coronary artery disease and concomitant paroxysmal AF were retrospectively analyzed. All patients were divided into two groups: Group 1 patients (n = 71) underwent CABG + bipolar radiofrequency ablation for PVI, and Group 2 patients (n = 68) underwent Maze V + CABG. Propensity score-matched (PSM) analysis with a 1:1 nearest-neighbor matching was done. 30 patients were selected from each group. The exclusion criteria were as follows: emergent CABG, concomitant valvular heart disease, non-paroxysmal AF, decompensation of chronic diseases, and cancer. On-pump CABG was performed at normothermia with warm blood hyperkalemia cardioplegia. RFA for PVI and Maze V were performed before CABG under parallel perfusion without aortic cross-clamping. The primary and secondary endpoints included recurrent AF/atrial flutter, sinus rhythm at discharge and in the long-term period, permanent pacemaker implantation, major cardiovascular and cerebrovascular events.

**Results**

After the PSM analysis, the CABG+Maze V group and CABG+RFA for PVI differed significantly in the duration of surgery (330 [310; 375] vs. 255 [225; 270] min, p = 0.0001), cardiopulmonary bypass time (131 [113; 144] min vs. 89 [74; 98] min, p = 0.0001), duration of AF treatment (53 [44; 59] min vs. 10 [9; 12] min, p = 0.0001). The structure and rate of complications in both groups were comparable. There were no in-patient deaths. Recurrent AF/atrial flutter significantly reduced in the CABG+Maze V group compared to the CABG+RFA for PVI group (13.3% vs. 33.3%, respectively; p = 0.044). Sinus rhythm was restored in all cases. The rate of transient sinus node dysfunction (no more than 5 days) was 6.7% in the Group 1 and 16.6% in the Group 2. The difference did not reach statistical significance (p = 0.128).

The 12-months cumulative freedom from AF/atrial flutter without antiarrhythmic drug therapy was significantly higher in the CABG+Maze V group compared to the CABG+RFA for PVI group (97% vs. 83.5%, respectively;  $p = 0.020$ ). The freedom from MACE in both groups was 96.7%.

### Conclusion

Maze V for treating concomitant paroxysmal AF prolonged the duration of cardiopulmonary bypass and the surgery itself, but did not affect the postoperative period, indicating its safety and effectiveness. Maze V procedure concomitant to CABG significantly reduced the recurrence of AF compared to RFA for PVI both in the short- and mid-term period. Thus, it is reasonable to perform Maze V+CABG in patients with paroxysmal AF and a high risk of disease progression.

### Keywords

Atrial fibrillation • Coronary artery disease • Radiofrequency ablation • Pulmonary veins • Coronary artery bypass surgery • Maze procedure

*Received: 05.09.2022; received in revised form: 27.10.2022; accepted: 04.11.2022*

### Список сокращений

ИВЛ – искусственная вентиляция легких	РЧА – радиочастотная абляция
ИК – искусственное кровообращение	УВЛ – устья легочных вен
КШ – коронарное шунтирование	ФП – фибрилляция предсердий
ЛЖ – левый желудочек	ЭКГ – электрокардиограмма
ЛП – левое предсердие	ЭКС – электрокардиостимулятор
ПП – правое предсердие	

### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее частым аритмиям, сопровождающим кардиохирургические вмешательства. Не исключение и «открытая» реваскуляризация миокарда: не менее 5–10% больных, направленных на коронарное шунтирование (КШ), имеют анамнез ФП [1].

На сегодняшний день представлено достаточное количество доказательств того, что сопутствующая ФП влияет на результаты КШ, приводя к кратному увеличению частоты осложнений в периоперационном периоде, и уровень летальности [2]. Сохраняющаяся ФП негативным образом сказывается на отдаленных результатах КШ, что ассоциировано с прогрессированием сердечной недостаточности, увеличением риска тромбоэмболических осложнений и летальности [3].

Тем не менее симультанную коррекцию сопутствующей ФП, согласно существующей статистике, при кардиохирургическом вмешательстве выполняют недостаточно часто. Так, по данным базы STS, только 33% пациентов с исходной ФП во время КШ проведено сочетанное лечение аритмии [4]. Другое исследование показало, что среди 2 755 больных, перенесших хирургическую абляцию и сердечно-сосудистое вмешательство, доля пациентов с КШ не превышала 6,2% [5]. Наиболее частым аргументом, выступающим в пользу целесообразности сочетанного лечения ФП при КШ, является возможное негативное влияние дополнительной процедуры на послеоперационный период реваскуляризации миокарда [6]. Этот вопрос осо-

бенно актуален при сопутствующих пароксизмальных формах ФП, когда риск возникновения последствий некорригированной ФП считается менее выраженным. С нашей точки зрения, правильным подходом является дифференцированный выбор метода лечения сопутствующей ФП – в зависимости от прогноза дальнейшего течения аритмии и особенностей влияния абляции на послеоперационный период КШ [7].

Данное исследование посвящено сравнительному анализу изолированной абляции устьев легочных вен (УВЛ) и операции «Лабиринт V» как симультанной стратегии при коронарном шунтировании.

### Материалы и методы

В ретроспективное контролируемое исследование включено 139 пациентов с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной формой ФП, оперированных в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск).

Всем пациентам выполнено КШ в сочетании с хирургическим лечением ФП. К критериям невключения отнесены экстренный характер вмешательства, наличие непароксизмальной формы ФП, значимой клапанной патологии и тяжелой коморбидности (сопутствующие онкологические заболевания, хроническая почечная недостаточность 3а и выше, декомпенсированный сахарный диабет с уровнем гликированного гемоглобина  $>7,5\%$ ) (рис. 1).

Первоначально сформированы две группы больных: первая группа состояла из 71 пациента, которому

проведены КШ и изолированная биполярная радиочастотная абляция (РЧА) УЛВ; вторая группа – из 68 больных, перенесших КШ и операцию «Лабиринт V». Первоначальный анализ показал идентичность обеих групп, однако для дальнейшей объективизации результатов исследования использован метод псевдорандомизации (propensity score matching, PSM) с поиском «ближайшего соседа» в соотношении пар 1:1. В результате установлено 30 сопоставимых по вариационным параметрам пар (табл. 1).

Обе группы имели клинические показатели, характерные для когорты пациентов, направленных на КШ, кроме наличия у всех сопутствующей ФП. Средний возраст больных не превышал 62 лет:  $61,8 \pm 6,2$  в группе I и  $59,0 \pm 8,02$  года в группе II ( $p = 0,132$ ); превалировал мужской пол – 23 (76,7%) в группе I и 25 (83,3%) лиц в группе II ( $p = 0,152$ ); средний индекс массы тела в группах I и II составил  $29,2 \pm 3,7$  и  $29,03 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup> соответственно; почти у всех пациентов групп I (29 (96,7%)) и II (30 (100%)) наблюдалась артериальная гипертензия, практически у каждого пятого выявлена хроническая обструктивная болезнь легких – 6 (20%) и 8 (26,6%) соответственно. Доминировала стенокардия напряжения III функционального класса – у 23 (93,4%) в группе I и у 26 (86,6%) в группе II, причем более половины больных ранее перенесли инфаркт миокарда: 63,3% в группе I и 66,7% в группе II ( $p = 0,981$ ). Закономерно превалировало трехсосудистое поражение коронарного русла – у 23 (76,7%) первой группы и у 25 (83,3%) лиц второй группы ( $p = 0,408$ ). Поражение ствола левой коронарной артерии выявлено у 10 (33,3%) больных первой и у 7 (23,3%) пациентов второй групп ( $p = 0,06$ ). Реже встречалось двухсосудистое (6 (20,0%) и 4 (13,3%) случая соответственно,  $p = 0,392$ ) и однососудистое поражение коронарной артерии (по одному (3,3%) пациенту в каждой группе,  $p = 1,00$ ).

Значимых нарушений насосной функции левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии не отмечено, средняя фракция изгнания ЛЖ была выше 50%, составив  $51,5 \pm 3,8$  и  $50,4 \pm 5,6\%$  соответственно ( $p = 0,381$ ). Достоверных отличий между группами по размерам и объемам ЛЖ, толщине задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки согласно данным эхокардиографии не выявлено (см. табл. 1). Средний размер левого предсердия (ЛП) в группе КШ + «Лабиринт V» несколько превышал аналогичный показатель в группе КШ + РЧА –  $45,6 \pm 4,6$  против  $44,6 \pm 3,8$  мм, но разница оказалась статистически недостоверной ( $p = 0,109$ ).

Медиана длительности существования аритмии была относительно небольшой и составила в группе I 12 (6,2; 26) мес. (в диапазоне от 4 до 230 мес.), в группе II – 12 (5,2; 24) мес. (в диапазоне от 1 до 240 мес.) ( $p = 0,912$ ). Следует отметить, что 3 (10%)

больных группы КШ + РЧА УЛВ и 4 (12,1%) группы КШ + «Лабиринт V» имели показания, свидетельствовавшие о перенесенных ранее острых нарушениях мозгового кровообращения ( $p = 0,789$ ). Выраженность симптомов ФП по шкале EHRA (European Heart Rhythm Association) [8] соответствовала третьему классу в обеих группах, что указывает на нарушение нормальной физической активности пациентов вследствие аритмии.

### Особенности вмешательств

Хирургические вмешательства проведены согласно стандартизированному протоколу, идентичному в обоих центрах, при этом мы использовали многокомпонентную анестезию с применением севофлурана в качестве базового анестетика в дозировке от 6 до 0,5 об % в течение всего операционного периода с инфузией фентанила 3–5 мкг/кг/мин и болюсными введениями цисатракурия бисилата 0,03 мкг/кг. В качестве доступа применена стандартная срединная стернотомия, а искусственное кровообращение (ИК) проведено в условиях нормотермической перфузии с расчетным индексом  $2,4–2,7$  л/м<sup>2</sup> при объемной скорости перфузии  $3,83 \pm 0,8$  по схеме «правое предсердие – восходящая аорта» в группе КШ + РЧА УЛВ и «верхняя + нижняя полые вены – восходящая аорта» в группе КШ + «Лабиринт V».

Аритмологическая часть вмешательства всегда предвляла основной этап (КШ) и была выполнена на параллельном ИК. Технология попарной радиочастотной изоляции УЛВ включала выделение и взятие

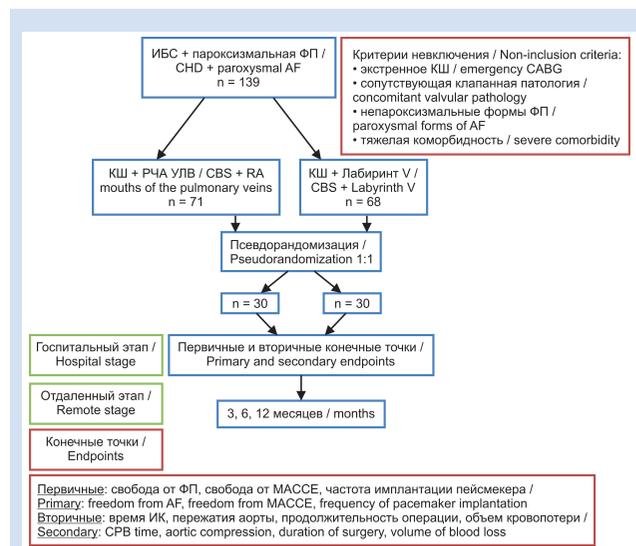


Рисунок 1. Дизайн исследования

**Примечание:** ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИК – искусственное кровообращение; КШ – коронарное шунтирование; РЧА – радиочастотная абляция; УЛВ – устья легочных вен; ФП – фибрилляция предсердий; МАССЕ – большие кардио- и цереброваскулярные события (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events).

**Figure 1.** Study design

**Note:** AF – atrial fibrillation; CBS – coronary bypass surgery; CAD – coronary artery disease; CPB – cardiopulmonary bypass; Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Event; RA – radiofrequency ablation.

**Таблица 1.** Предоперационная клиническая характеристика больных, включенных в анализ до (n = 139) и после (n = 60) псевдорандомизации**Table 1.** Preoperative clinical data of patients included in the analysis before (n = 139) and after (n = 60) pseudorandomization

Показатель / Variable	Группы до псевдорандомизации / Groups before pseudorandomization, n = 139			Группы после псевдорандомизации / Groups after pseudorandomization, n = 60		
	КШ + РЧА / CABG + RFA, n = 71	КШ + «Лабиринт V» / CABG + Maze V, n = 68	P	КШ + РЧА / CABG + RFA, n = 30	КШ + «Лабиринт V» / CABG + Maze V, n = 30	P
Возраст, лет / Age, years	62,8±6,3	60,8±6,7	0,231	61,8±6,2	59,0±8,02	0,132
Мужской пол / Males, n (%)	61 (85,9)	56 (82,3)	0,895	23 (76,7)	25 (83,3)	0,154
Женский пол / Females, n (%)	10 (14,1)	12 (17,3)	0,922	7 (23,3)	5 (16,7)	0,212
ИМТ, кг/м / BMI, kg/m	30,1±3,0	29,9±4,2	0,439	29,2±3,7	29,03±4,1	0,428
Класс стенокардии (CCS) / Angina pectoris (CCS)						
II	4 (5,6)	5 (7,3)	0,998	1 (3,3)	2 (6,7)	0,867
III	66 (92,9)	61 (89,7)	0,866	28 (93,4)	26 (86,6)	0,689
IV	2 (2,8)	2 (2,9)	1,00	1 (3,3)	2 (6,7)	0,867
ИМ в анамнезе / Prior MI, n (%)	40 (56,3)	37(54,4)	0,257	19 (63,3)	20 (66,7)	0,981
АГ / АН, n (%)	69 (97,1)	67 (98,5)	0,834	29 (96,7)	30 (100)	0,949
ОНМК в анамнезе / Prior stroke, n (%)	4 (5,6)	5 (7,3)	0,986	3 (10)	4 (13,3)	0,789
ХОБЛ / COPD	8 (11,2)	10 (14,7)	0,912	6 (20)	8 (26,6)	0,659
Атеросклеротические поражения БЦА / Atherosclerotic lesions of BCA, n (%)	9 (12,5)	7 (10,3)	0,972	4 (13,3)	6 (20)	0,597
ФИ / EF, %	51,8±3,1	50,7±5,3	0,363	51,5±3,8	50,4±5,6	0,381
КДР ЛЖ, см / LVEDD, cm	5,52±0,61	5,87±0,58	0,298	5,45±0,67	5,62±0,61	0,288
КСР ЛЖ, см / LVESD, cm	3,64±0,59	3,8±0,44	0,914	3,76±0,61	3,77±0,60	0,921
ЛП, мм / LA, mm	44,5±3,9	46,1±5,7	0,091	44,6±3,8	45,6±4,6	0,109
ЗС ЛЖ, мм / LVPW, mm	11,3±1,1	11,6±1,2	0,955	11,2±1,4	11,7±1,3	0,154
КДО ЛЖ, мл / LVEDV, ml	145±55,1	156±43,2	0,188	147±59,6	154±44,9	0,643
КСО ЛЖ, мл / LVESV, ml	68±33,6	64,8±24,8	0,381	69±31,7	63,7±23,3	0,541
Баллы по шкале EuroScore II / EuroScore II scores	4,06±1,32	3,72±2,83	0,167	3,76±2,34	3,92±2,91	0,821
Поражение ствола ЛКА / LMCA stenosis, n (%)	18(25,3)	11(16,1)	0,081	10(33,3)	7(23,3)	0,06
Однососудистое поражение / One-vessel disease, n (%)	3 (4,2)	5 (7,3)	0,861	1 (3,3)	1 (3,3)	1,00
Двухсосудистое поражение / Two-vessel disease, n (%)	10 (14)	8 (11,7)	0,932	6 (20)	4 (13,3)	0,396
Трехсосудистое поражение / three-vessel disease, n (%)	58 (81,6)	55 (80,8)	0,897	23 (76,7)	25 (83,3)	0,408
Прием β-адреноблокаторов / β-blockers, n (%)	58 (81,6)	62 (91,1)	0,085	23 (76,7)	25 (83,3)	0,132
Длительность анамнеза аритмии, мес. / Atrial fibrillation duration, months	12 (5,5; 16)	13 (6,2; 26)	0,882	12 (6,2; 14)	12 (5,2; 24)	0,912
Баллы по шкале ERHA, медиана / ERHA scores, median	3 (2; 3)	3 (2; 3)	1,00	3 (2; 3)	3 (2; 3)	1,00

**Примечание:** p при сравнении относительных значений. АГ – артериальная гипертензия; БЦА – брахиоцефальные артерии; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; 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; КШ – коронарное шунтирование; ЛКА – левая коронарная артерия; ЛП – левое предсердие; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; РЧА – радиочастотная абляция; ФИ – фракция изгнания; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. Результаты представлены как M±SD или n (%), а также в виде медианы и межквартильного интервала. Параметры сравнивали с применением критерия Стьюдента и критерия Манна – Уитни. Качественные параметры оценивали с применением критерия χ<sup>2</sup> (Пирсона) и точного критерия Фишера.

**Note:** p when comparing relative values. AH – arterial hypertension; BCA – brachiocephalic arteries; BMI – body mass index; CABG – coronary artery bypass grafting; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; EF – ejection fraction; LA – left atrium; LMCA – left main coronary artery; LVEDD – left ventricular end-diastolic dimension; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVESD – left ventricular end-systolic dimension; LVESV – left ventricular end-systolic volume; LVPW – left ventricular posterior wall; MI – myocardial infarction; RFA – radiofrequency ablation. The data are presented as M±SD or n (%), as well as median and interquartile range. Variables were compared using the Student's t-test and Man-Whitney test. Qualitative parameters were compared using the Pearson's χ<sup>2</sup> and Fisher's exact test.

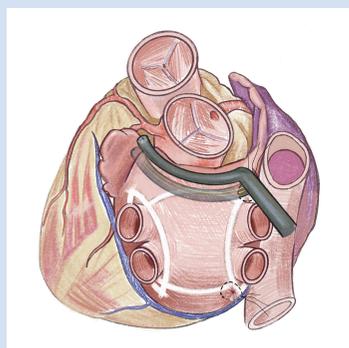
на держалки вначале правых, а затем левых легочных вен. После тракции за держалки и проведения биполярного зажима наносили не менее 10 попарных абляционных воздействий на УЛВ до достижения эффекта трансмуральности под контролем кривой тканевого сопротивления и экзит-блока проведения (рис. 2).

Особенности технологии операции «Лабиринт V» (А.Ш. Ревিশвили, патент РФ 2613445С1 от 16.03.2017 г.) заключались в возможности выполнения всех этапов без пережатия аорты, что значительно снижало травматичность вмешательства при сохранении радикальных преимуществ операции и позволяло выполнять ее в изучаемой группе больных. Не менее важным преимуществом модифицированной методики является возможность в реальном масштабе времени контролировать полноту достижения двунаправленного блока проведения и процесс восстановления синусового ритма, что наиболее актуально при непароксизмальных формах ФП.

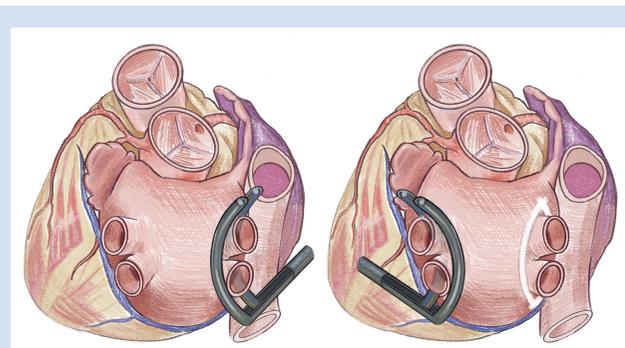
Левопредсердный этап процедуры (рис. 3) включал попарную изоляцию УЛВ биполярным зажимом, описанную выше (см. рис. 2). Формирование верхней абляционной линии на ЛПП происходило посредством проведения через кисетный шов нижней ветви биполярного электрода по крыше ЛПП в направлении устья левой верхней ЛВ. Нижняя абляционная линия накладывалась аналогичным образом при помощи проведения верхней ветви биполярного электрода позади нижней полой вены через кисетный шов на

стенке ЛПП напротив устья нижней полой вены и позади нее, в результате чего завершалась непрерывная линия изоляции задней стенки ЛПП с формированием площадки по типу box lesion set (рис. 4). По завершении левопредсердного этапа ушко ЛПП дважды лигировалось, а перешеек между лигатурами подвергался абляции для полного выключения сократительной активности ушка (рис. 5).

Правопредсердный этап процедуры (рис. 6) включал стандартную атриотомию на 3–4 см параллельно пограничной борозде на наружной стенке правого предсердия (ПП). От нижнего края атриотомного разреза с помощью биполярного электрода эпикардиально была наложена абляционная линия по наружной стенке ПП, в направлении устья нижней полой вены. Резецирована верхушка ушка ПП,



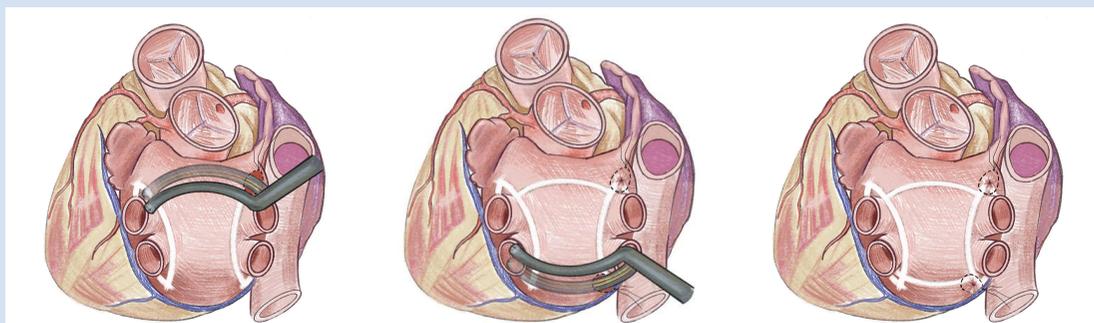
**Рисунок 4.** Операция «Лабиринт V»: формирование линии к ушку левого предсердия  
**Figure 4.** Maze V: making the line to the left atrial appendage



**Рисунок 2.** Попарная биполярная радиочастотная изоляция устьев легочных вен  
**Figure 2.** Bipolar radiofrequency ablation for pulmonary vein isolation



**Рисунок 5.** Операция «Лабиринт V»: перевязка и абляция ушка левого предсердия  
**Figure 5.** Maze V: left atrial appendage ligation and ablation



**Рисунок 3.** Операция «Лабиринт V»: левопредсердный этап  
**Figure 3.** Maze V: left atrial stage

аналогично сформированы две линии аблации: от верхнего края атриотомного разреза к основанию ушка ПП по его наружной поверхности и от середины основания резецированного ушка ПП по направлению к передней комиссуре и фиброзному кольцу трехстворчатого клапана. Далее произведена эпи- и эндокардиальная аблация каватрикуспидального истмуса концевым электродом.

Стандартный этап КШ включал наложение дистальных анастомозов, на остановленном сердце после тепловой кровяной гиперкалиевой кардиopleгии, и проксимальных – после снятия зажима с аорты на время реперфузии миокарда. Бассейн ПНА всегда шунтировали левой внутренней грудной артерией, бассейны огибающей и правой коронарных артерий – аутовенозными кондуитами.

### Этапы исследования

Оценка результатов проведена по первичным и вторичным конечным точкам. К первичным конечным точкам отнесены частота рецидива ФП на госпитальном этапе, наличие синусового ритма на момент выписки из стационара, необходимость имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС), частота больших кардио- и цереброваскулярных событий (МАССЕ). Вторичные конечные точки включали продолжительность операции, время окклюзии аорты и время ИК, длительность аритмологического этапа, объем интраоперационной кровопотери.

Индикаторами безопасности операций также были биохимические и послеоперационные параметры, такие как длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, частота различных осложнений.

ЭКГ-контроль проведен в течение всего периода пребывания пациента в палате интенсивной терапии с записью тренда в памяти монитора. Непрерывный мониторинг ЭКГ продолжен после перевода в отделение кардиохирургии – согласно протоколу ведения пациентов, в течение трех суток от момента операции. В последующем ЭКГ-контроль осуществляли один раз в сутки и при любом подозрении на нарушение ритма. Эпизоды ФП по данным ЭКГ длительностью более 30 секунд считали рецидивом аритмии [9].

Терапия бета-адреналоблокаторами возобновлялась сразу после экстубации при стабильном состо-

янии гемодинамики и отсутствии инфузии кардиотонических препаратов. Дезагрегантная терапия проводилась согласно принятому протоколу, дополнительно назначался также варфарин до достижения целевых значений международного нормализованного отношения 2,0–3,0 у всех больных. Во всех случаях профилактически назначался амиодарон на протяжении трех месяцев с последующей полной отменой после оценки состояния ритма.

Контрольные точки наблюдения были на 3, 6, 12 мес. после операции. Оценены кумулятивная свобода от ФП/ТП и частота больших кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий (МАССЕ). Данные собраны при очных визитах с оценкой эхокардиографии и результатов холтеровского мониторинга ЭКГ.

### Статистический анализ

Статистическая обработка выполнена с использованием программ Statistica 8.0. (StatSoft, США) и IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., США). Количественные данные исчислены в виде среднеарифметического ( $M$ )  $\pm$  стандартного отклонения ( $SD$ ), данные с ассиметричным распределением – в виде медианы ( $Me$ ) и межквартильного интервала ( $Q1-Q3$ ). Категориальные параметры представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для оценки достоверности различий между показателями использованы t-критерий Стьюдента при нормальном распределении, критерий Манна – Уитни при ассиметричном распределении. Качественные данные сравнивали с помощью межгруппового критерия  $\chi^2$  (Пирсона) и точного критерия Фишера. В данном случае результаты представлены как численность группы ( $n$ ), доля от группы (%). Для оценки кумулятивной свободы от ФП и МАССЕ применены метод Каплана – Майера, лог-ранговый тест и F-критерий Кокса. Критический уровень значимости принят за  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Госпитальные результаты

При межгрупповом сравнении показателей интраоперационного периода установлено, что как до, так и после псевдорандомизации длительность операции в группе II была выше, чем в группе I: 330 (310; 375) против 255 (225; 270) мин,  $p = 0,0001$  (табл. 2).

При этом индекс реваскуляризации в обеих группах статистически значимо не отличался ( $p = 0,521$ ). Длительность ИК была выше в группе II в сравнении с группой I (131 (113; 144) против 89 (74; 98) мин,  $p = 0,0001$ ), при сопоставимом времени пережатия аорты (42 (35; 56) против 45 (36; 52) мин,  $p = 0,651$ ), что обусловлено техническими особенностями хирургического лечения ФП – выполнение процедуры в условиях параллельного ИК до этапа окклюзии аорты. Объем интраоперационной

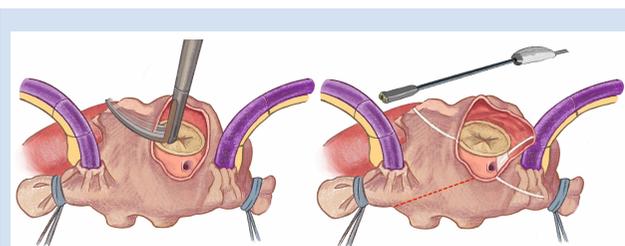


Рисунок 6. Операция «Лабиринт-V»: правопредсердный этап  
Figure 6. Maze V: right atrial stage

кровопотери не отличался в группах и не зависел от характера проведенного вмешательства, составив 400–700 мл. При межгрупповом сравнении маркеров миокардиального повреждения и основных биохимических показателей не установлено достоверных статистических различий (табл. 3).

Показатели уровня лейкоцитов, С-реактивного белка, специфических ферментов были несколько выше у пациентов, перенесших операцию «Лабиринт V», однако без статистически достоверного различия. Дренажные потери за первые сутки в группах были равнозначными: 200 (127; 250)

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика параметров операции до и после псевдорандомизации  
**Table 2.** Comparison of the intraoperative parameters before and after pseudorandomization

Показатель / Variable	Группы до псевдорандомизации / Groups before pseudorandomization, n = 139			Группы после псевдорандомизации / Groups after pseudorandomization, n = 60		
	КШ + РЧА / CABG + RFA, n = 71	КШ + «Лабиринт V» / CABG + Maze V, n = 68	P	КШ + РЧА / CABG + RFA, n = 30	КШ + «Лабиринт V» / CABG + Maze V, n = 30	P
Длительность операции, мин / Duration of surgery, min	260 (215; 280)	340 (305; 380)	0,0001	255 (225; 270)	330 (310; 375)	0,0001
Длительность ИК, мин / CPB duration, min	95 (70; 102)	140 (120; 156)	0,0001	89 (74; 98)	131 (113; 144)	0,0001
Длительность ишемии миокарда, мин / Ischemia time, min	50 (34; 57)	48 (32; 59)	0,526	45 (36; 52)	42 (35; 56)	0,651
Длительность РЧА, мин / RFA duration, min	13 (9; 15)	58 (46; 63)	0,0001	10 (9; 12)	53 (44; 59)	0,0001
Индекс реваскуляризации / Revascularization index	3,12±0,41	3,10±0,6	0,589	3,13±0,51	2,83±0,7	0,521
Общий объем кровопотери, мл / Total blood loss, ml	560±65,7	557±74,0	0,277	530±53,4	545±71,0	0,317

**Примечание:** использован U-тест Манна – Уитни. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение (M±SD), медиана (Me) и межквартильный интервал (Q1; Q3). ИК – искусственное кровообращение; КШ – коронарное шунтирование; РЧА – радиочастотная абляция.

**Note:** Mann-Whitney U-test. Data are presented as mean and standard deviation (M±SD), median (Me), and interquartile interval (Q1; Q3). CABG – coronary artery bypass grafting; CPB – cardiopulmonary bypass; RFA – radiofrequency ablation.

**Таблица 3.** Базовые биохимические показатели и маркеры миокардиального повреждения в послеоперационном периоде в группах до и после псевдорандомизации

**Table 3.** Baseline biochemical parameters and markers of myocardial damage in the postoperative period in groups before and after pseudorandomization

Показатель / Variable	Группы до псевдорандомизации / Groups before pseudorandomization, n = 139			Группы после псевдорандомизации / Groups after pseudorandomization, n = 60		
	КШ + РЧА / CABG + RFA, n = 71	КШ + «Лабиринт V» / CABG + Maze V, n = 68	P	КШ + РЧА / CABG + RFA, n = 30	КШ + «Лабиринт V» / CABG + Maze V, n = 30	P
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	118,3±20,1	111±19,0	0,267	116,5±14,1	110±13,0	0,191
Лейкоциты / Leukocytes, ×10 <sup>9</sup>	14,3±4,0	13,9±3,0	0,396	12,45±4,8	12,7±3,6	0,147
Мочевина, мкмоль/л / Urea, μmol/L	8,3±1,3	8,4±2,4	0,977	8,2±3,8	8,1±2,8	0,945
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	104,2±29,7	114,5±23,5	0,149	103,2±26,1	112,7±22,5	0,160
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/L	25,2±13,1	27±19,1	0,801	22,4±14,7	21,4±18,1	0,822
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/L	4,4±0,2	4,4±0,8	0,521	4,2±0,3	4,3±0,5	0,60
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	60,5±47,7	65,3±30,9	0,596	58,8±41,7	64,2±26,9	0,699
АСТ, Ед/л / AST, U/L	37,6±32,0	45,9±39	0,091	35,6±30,0	42,7±36,4	0,131
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	39,0±30,4	58,7±23,3	0,097	35,0±43,4	57,7±23,7	0,782
КФК-МВ / СРК-МВ, %	44,5±20,2	38,5±34,2	0,436	42,5±28,2	32,5±41,6	0,681

**Примечание:** данные представлены как среднее и стандартное отклонение (M±SD). АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; КФК – креатининфосфокиназа; КШ – коронарное шунтирование; РЧА – радиочастотная абляция; СРБ – С-реактивный белок.

**Note:** Data are presented as mean and standard deviation (M±SD). AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; CABG – coronary artery bypass grafting; СРК-МВ – creatine phosphokinase-MB; CRP – C-reactive protein; RFA – radiofrequency ablation.

и 200 (162; 350) мл соответственно,  $p = 0,242$  (табл. 4). Потребность в инотропной поддержке в послеоперационном периоде также значимо не отличались в группах: 19 (63,3%) и 21 (70%) случаев,  $p = 0,583$ .

При анализе раннего послеоперационного периода установлено, что продолжительность ИВЛ и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии имела тенденцию к повышению у пациентов группы II – 11,5 (6,8; 16,1) против 6,3 (5,1; 12,5) ч и 24 (16,6; 46,5) против 18,5 (14,1; 20,7) ч соответственно,  $p > 0,05$ . Больших кардиоваскулярных событий (МАССЕ) не отмечено. Характер и процент некардиальных осложнений, согласно полученным результатам, находился на сопоставимом уровне ( $p > 0,05$ ). Статистически недостоверное увеличение частоты дыхательной недостаточности, требовавшей продленной ИВЛ (более 24 ч), а также частоты острой почечной недостаточности в группе КШ + «Лабиринт V» могло быть связано

с наличием сопутствующих хронической обструктивной болезни легких и МКБ.

Частота пароксизмов ФП/ТП после операции «Лабиринт V» в сравнении с группой РЧА УЛВ была достоверно ниже (13,3 против 33,3%,  $p = 0,044$ ). Во всех случаях удалось восстановить правильный ритм к моменту выписки пациентов инфузией амиодарона. Транзиторная дисфункция синусового узла, потребовавшая продленной временной ЭКС (до 5 суток), была зарегистрирована у 5 (16,6%) больных в группе КШ + «Лабиринт V» и у 2 (6,7%) в группе КШ + РЧА УЛВ ( $p = 0,128$ ). В дальнейшем функция синусового узла восстановилась.

#### Среднеотдаленные результаты КШ и хирургического лечения ФП

Результаты прослежены у всех 60 больных в обеих группах. Зарегистрировано два случая большого кардиоваскулярного события (острый коронарный

**Таблица 4.** Характеристика послеоперационного периода в группах до и после псевдорандомизации  
**Table 4.** Postoperative period in the groups before and after pseudorandomization

Показатель / Variable	Группы до псевдорандомизации / Groups before pseudorandomization, n = 139			Группы после псевдорандомизации / Groups after pseudorandomization, n = 60		
	КШ + РЧА / CABG + RFA, n = 71	КШ + «Лабиринт V» / CABG + Maze V, n = 68	P	КШ + РЧА / CABG + RFA, n = 30	КШ + «Лабиринт V» / CABG + Maze V, n = 30	P
Длительность ИВЛ, ч / MV, hour	7,5 (1; 18,5)	12 (6,5; 19,1)	0,09	6,3 (5,1; 12,5)	11,5 (6,8; 16,1)	0,089**
Пребывание в ОРИТ, ч / Length of the ICU stay, hour	18,5 (13,5; 22,6)	25 (15,3; 49,5)	0,07	18,5 (14,1; 20,7)	24 (16,6; 46,5)	0,059**
Дренажная кровопотеря, мл / Lost in drain, mL	220 (120; 260)	200 (160; 370)	0,387	200 (127; 250)	200 (162; 350)	0,242
Потребность в инотропной поддержке в первые сутки, n (%) / Need for inotropic support on day 1, n (%)	24 (33,8)	26 (38,2)	0,521	19	21	0,583
ОСН / AHF, n (%)	0	0	–	0	0	–
ДН / RF, n (%)	5 (16,6)	7 (10,2)	0,298	2 (6,7)	5 (16,7)	0,284
Пневмоторакс / Pneumothorax, n (%)	0	0	–	0	0	–
ОПН / ARF, n (%)	3 (4,2)	6 (8,8)	0,687	2 (6,7)	4 (13,3)	0,461
Гидроготоракс / Hydrothorax, n (%)	5 (7)	3 (4,4)	0,732	4 (13,3)	3 (10)	0,592
Кровотечение / Bleeding, n (%)	2 (2,8)	1 (1,4)	0,978	1 (10)	0	0,912
Рецидив ФП/ТП / Recurrent AF/ atrial flutter, n (%)	18 (25,3)	4 (5,8)	0,04	10 (33,3)	4 (13,3)	0,044
ФП / AF	14 (19,7)	3 (4,4)	0,198	7 (23,3)	3 (10)	0,121
ТП / atrial flutter	4 (5,6)	1 (1,4)	0,269	3 (10)	1 (3,3)	0,257
Транзиторная дисфункция СУ / Transient SND, n (%)	3 (4,2)	6 (8,8)	0,643	2 (6,7)	5 (16,6)	0,128
Имплантация постоянного ЭКС / Pacemaker implantation, n (%)	0	0	–	0	0	–

**Примечание:** \* использованы критерии Манна – Уитни и  $\chi^2$  (Пирсона). \*\* тенденция. Данные представлены как медиана (Me), межквартильный интервал (Q1–Q3) или n (%). ДН – дыхательная недостаточность с продленной ИВЛ (более 24 ч); ИВЛ – искусственная вентиляция легких; КШ – коронарное шунтирование; ОПН – острая почечная недостаточность; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ОСН – острая сердечная недостаточность; РЧА – радиочастотная абляция; СУ – синусовый узел; ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий; ЭКС – электрокардиостимулятор.  
**Note:** \* – Mann–Whitney test and Pearson's  $\chi^2$  were used. \*\* – trends. Data are presented as median (Me), interquartile interval (Q1–Q3) or n (%). AF – atrial fibrillation; AHF – acute heart failure; ARF – acute renal failure; CABG – coronary artery bypass grafting; ICU – intensive care unit; MV – mechanical ventilation; RF – respiratory failure; RFA – radiofrequency ablation; SND – sinus node dysfunction.

синдром) без подъема сегмента ST. В одном из них в группе КШ + РЧА УЛВ через 3 мес. после операции выполнено чрескожное коронарное вмешательство нешунтированной ветви тупого края на фоне прогрессирования стеноза, во втором случае через 5 мес. после операции в группе КШ + «Лабиринт V» дисфункция маммарокоронарного шунта к ПНА привела к чрескожному коронарному вмешательству этой артерии. В целом кумулятивная свобода от МАССЕ в сроки до 12 мес. составила 96,7% и была идентичной в обеих группах (Log-Rank Test = 0,108,  $p = 1,00$ ) (рис. 7), что явилось косвенным свидетельством благоприятных результатов реваскуляризации.

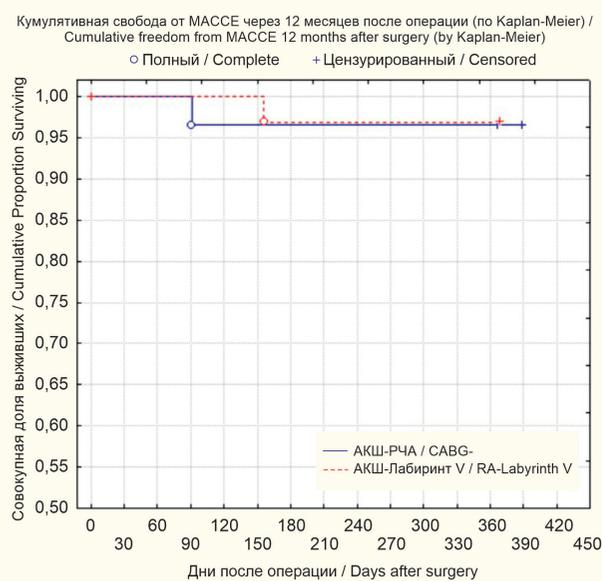
Кумулятивная свобода от ФП/ТП через три месяца наблюдения составила 90% в группе КШ + РЧА УЛВ и 97% в группе КШ + «Лабиринт V», при этом в группе I симптомные пароксизмы ФП были отмечены в трех случаях, а в группе II – в одном. Через 6 мес. этот показатель оставался прежним. Через 12 мес. после операции в группе КШ + РЧА УЛВ у трех больных пароксизмальная форма ФП перешла в персистирующую, еще у двух были зарегистрированы пароксизмы ФП при холтеровском мониторинге ЭКГ. В то же время в группе КШ + «Лабиринт V» результат оставался прежним, новых случаев ФП не отмечено. Кумулятивная свобода от ФП/ТП к этому сроку составила 83,5% в группе I и 97% в группе II (Cox's F-Test = 5,889,  $p = 0,020$ ) (рис. 8).

## Обсуждение

В современных клинических рекомендациях

предложено рассматривать вопрос о сочетании лечения сопутствующей ФП перед каждым кардиохирургическим вмешательством (класс I, уровень B) [10]. Предполагается, что коррекция аритмии ведет к уменьшению риска тромбоэмболических событий и инсульта, а также обеспечивает улучшение сердечной функции за счет восстановления синхронии сердечной деятельности и вклада предсердий во внутрисердечную гемодинамику. Однако множество вопросов коррекции сопутствующей ФП остаются до сих пор открытыми, среди них – выбор оптимального метода лечения пароксизмальных форм ФП при КШ. Существует несколько подходов к решению этого вопроса.

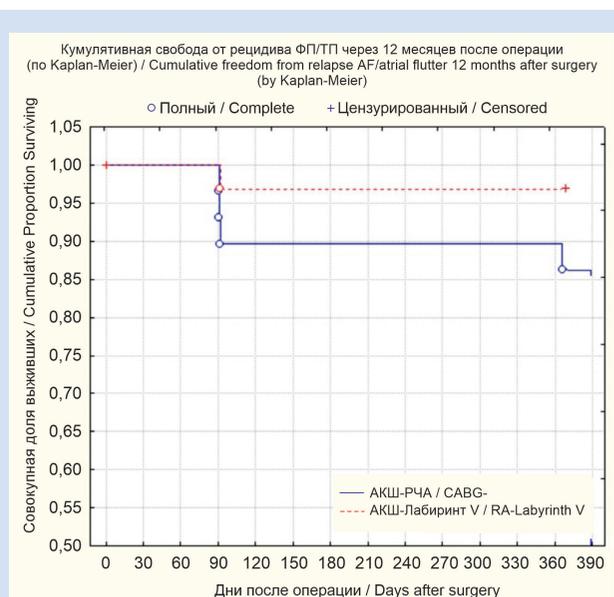
В рамках консервативного подхода не предусмотрена возможность проведения сочетанных абляционных процедур у данной категории больных, основанием чему служит теоретическая возможность купирования именно этой формы ФП после реваскуляризации миокарда в результате устранения ишемии [11]. Однако накопленный опыт свидетельствует об обратном: КШ без абляции в большинстве случаев не только не приводит к устранению ФП, но может являться триггером дальнейшего прогрессирования аритмии [12]. Радикальный подход включает рассмотрение возможности выполнения процедуры «Лабиринт IV» у каждого пациента с сопутствующей ФП, в том числе пароксизмальной, что обосновано высокой эффективностью биатриальной процедуры – свободой от аритмии у 92, 84 и 77% больных через 1, 5 и 10 лет соответственно. Кроме того, показано, что сохранение аритмии



**Рисунок 7.** Динамика кумулятивной свободы от МАССЕ в течение 12 мес. наблюдения

**Примечание:** АКШ – аортокоронарное шунтирование; РЧА – радиочастотная абляция; МАССЕ – большие кардио- и цереброваскулярные события (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events).

**Figure 7.** The 12-months cumulative freedom from MACE  
**Note:** CABG – coronary artery bypass grafting; MACCE – Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Event; RA – radiofrequency ablation.



**Рисунок 8.** Динамика кумулятивной свободы от ФП/ТП в течение 12 мес. наблюдения

**Примечание:** АКШ – аортокоронарное шунтирование; РЧА – радиочастотная абляция; ТП – трепетание предсердий; ФП – фибрилляция предсердий.

**Figure 8.** The 12-months cumulative freedom from AF/atrial flutter  
**Note:** AF – atrial fibrillation; CABG – coronary artery bypass grafting; RA – radiofrequency ablation.

в послеоперационном периоде являлось важной предпосылкой развития серьезных осложнений [13]. Однако возможное увеличение травматичности вмешательства само по себе выступает дополнительным риском роста частоты осложнений, которые могут достигать 13% [14], включая развитие хронотропной некомпетентности с последующей потребностью в имплантации ЭКС в 9% случаев, кровотечений – в 3% [15], повреждения диафрагмальных нервов – в 0,68% [16].

При пароксизмальной форме аритмии фиброзные изменения предсердий зачастую не носят столь распространенный характер, как при непароксизмальных, поэтому возможно использовать менее травматичный подход, ограничивающий хирургическую абляцию исключительно УЛВ [17]. Эти данные основаны на работах М. Haissaguerre и соавт., продемонстрировавших, что основные триггерные источники локализируются именно в УЛВ [18]. Кроме того, технология отличается относительной простотой и хорошей воспроизводимостью. Проблемой остается ее низкая эффективность у определенных групп больных – наше исследование также не демонстрирует отличий от других работ: частота сохранения синусового ритма через 12 мес. после изолированной биполярной РЧА УЛВ у пациентов с пароксизмальной аритмией составила 83,5%. Так, в исследовании E. Pokushalov и коллег через 12 мес. наблюдения у 72% больных с пароксизмальной формой после КШ и РЧА УЛВ отсутствовали рецидивы аритмии [19]. S. Kainuma с соавт. также установили, что при оценке результатов лечения сопутствующей пароксизмальной ФП в 84% случаев через 24 мес. после сочетанной операции сохранялся синусовый ритм [20]. Снижение эффективности процедуры по общему мнению обусловлено тем, что примерно в 30% случаев задействованы другие триггеры, не связанные с легочными венами, которые чаще всего находятся в задней стенке ЛП и связке Маршалла [21]. В этой связи актуальность представляют дальнейшие исследования для определения целевой группы больных, в которой сочетанная абляция УЛВ будет перспективна.

Другим возможным способом повышения эффективности сочетанных абляционных процедур при снижении их травматичности является внедрение модифицированных методик операции «Лабиринт». В нашем центре для лечения сопутствующей пароксизмальной формы ФП используют операцию «Лабиринт V», разработанную и запатентованную А.Ш. Ревিশвили и соавт. [7]. Основные преимущества заключаются в снижении времени ишемии миокарда, возможности непосредственного контроля за экзит-блоком проведения и отслеживания в режиме онлайн восстановления синусового ритма сердца. В более ранней публикации [7] показано, что частота синусового ритма после операции «Лабиринт V» при непароксизмальных формах ФП на момент

выписки из стационара составила 95,4%, а свобода от ФП/ТП в отдаленные сроки до 36 мес. достигала 90,1%. Причем летальных исходов, тромбоэмболических и геморрагических осложнений не наблюдалось на протяжении всего периода наблюдения, что свидетельствует о высокой эффективности методики, равнозначной операции «Лабиринт IV» [22].

При сравнении методики изолированной РЧА УЛВ и процедуры «Лабиринт V» в данном наблюдении у пациентов, перенесших КШ, установлено достоверное снижение частоты рецидива ФП/ТП на госпитальном этапе в группе КШ + «Лабиринт V» относительно группы КШ + РЧА УЛВ: 12,1 против 33,3% ( $p = 0,044$ ). Несмотря на то что время ИК и продолжительность операции статистически достоверно увеличивались в группе КШ + «Лабиринт V», частота и структура осложнений мало отличались от группы КШ + РЧА УЛВ, что свидетельствует о хорошей адаптации операции «Лабиринт V» для сочетанного лечения пароксизмальных форм ФП при реваскуляризации миокарда.

Другим специфичным осложнением абляции, на которое обращают внимание противники сочетанного лечения аритмии, является стойкое нарушение функции синусового узла после проведения линий абляции в ЛП, что вызывает необходимость имплантации постоянного пейсмекера. По результатам различных исследований, частота имплантации постоянного ЭКС после операции «Лабиринт IV» составляет от 3,2 до 12% [7]. По сообщениям некоторых авторов не отмечено разницы в частоте имплантации постоянного ЭКС при биатриальном подходе и изоляции только ЛП [23]. В то же время в крупном метаанализе K. Phan и коллег показано, что частота имплантации постоянного пейсмекера была выше при использовании биатриальной технологии: 7,0 против 5,4%, отношение риска 1,75, 95% доверительный интервал 1,16–2,66 ( $p = 0,008$ ) [24]. Согласно нашим данным, группа КШ + «Лабиринт V» характеризовалась несколько большей, однако статистически незначимой частотой продленной временной электрокардиостимуляции относительно группы абляции легочных вен – 15,2 против 6,7% ( $p = 0,228$ ), что может быть связано с транзиторной дисфункцией синусового узла. Тем не менее к моменту выписки у всех пациентов данной когорты восстановлен адекватный синусовый ритм и потребности в имплантации постоянного пейсмекера не отмечено.

Кумулятивная свобода от ФП/ТП в сроки наблюдения 12 мес. ожидаемо была достоверно выше в группе КШ + «Лабиринт V» в сравнении с группой КШ + РЧА УЛВ (97 против 83,5%,  $p = 0,020$ ) и была идентичной, по данным литературы, результатам операции «Лабиринт IV» в группе пациентов с сопутствующей кардиальной патологией – 93% через год наблюдения [25]. Данный факт в свою очередь подтверждает большую эффективность операции

«Лабиринт V» в устранении пароксизмов аритмии в среднеотдаленном периоде.

Также необходимо отметить, что свобода от МАССЕ в нашей работе не зависела от вида аритмологического вмешательства и не менялась на этапах наблюдения, составив 96,7% в обеих группах по истечению годового периода наблюдения. Таким образом, отсутствовало влияние неадекватной реваскуляризации на результаты аритмологического вмешательства. Полученные в данной работе результаты могут свидетельствовать о безопасности сочетания КШ и различных схем аблации – как стандартной изоляции легочных вен, так и операции «Лабиринт V», используемой нами для коррекции сопутствующей пароксизмальной ФП.

### Ограничения исследования

Ретроспективное исследование ограниченной группы больных с использованием метода псевдорандомизации.

### Заключение

Процедура «Лабиринт V», применяемая при лечении сопутствующей пароксизмальной формы ФП, увеличивала длительность ИК и самой операции, но в целом не оказывала негативного влияния на течение послеоперационного периода, что свиде-

тельствует о незначимой травматичности и достаточной безопасности методики. С другой стороны, сочетанная процедура «Лабиринт V» достоверно уменьшала частоту рецидива аритмии в сравнении с биполярной РЧА УЛВ как на госпитальном, так и среднеотдаленном этапе, что делает обоснованным применение данной операции при пароксизмальных формах ФП. Следует отметить, что сама по себе методика биполярной РЧА УЛВ продемонстрировала хорошие результаты в аспекте сочетанного лечения ФП в группе КШ, но требуется дальнейшее изучение прогнозирования эффективности процедуры.

### Конфликт интересов

А.Ш. Ревишвили заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Попов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Аминов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.П. Плотников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Малышенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.М. Анищенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Светкин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Ревишвили Амиран Шотаевич*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1791-9163

*Попов Вадим Анатольевич*, доктор медицинских наук, профессор заведующий отделом сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1395-2951

*Аминов Владислав Вадимович*, кандидат медицинских наук заведующий кардиохирургическим отделением № 2 федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (г. Челябинск)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8631-8092

*Плотников Георгий Павлович*, доктор медицинских наук заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4291-3380

*Малышенко Егор Сергеевич*, научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1572-3178

### Author Information Form

*Revishvili Amiran Sh.*, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1791-9163

*Popov Vadim A.*, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1395-2951

*Aminov Vladislav V.*, MD, PhD, Head of the Department of Cardiothoracic Surgery No.2, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery (Chelyabinsk)” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8631-8092

*Plotnikov Georgy P.*, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4291-3380

*Malyshenko Egor S.*, Researcher at the Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1572-3178

*Анищенко Максим Михайлович*, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1721-4940

*Светкин Михаил Александрович*, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1 федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (г. Челябинск)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7453-0627

*Anishchenko Maxim M.*, PhD, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1721-4940

*Svetkin Mikhail A.*, MD, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiothoracic Surgery No.1, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery (Chelyabinsk)” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7453-0627

#### Вклад авторов в статью

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

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

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

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

*МЕС* – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

*СМА* – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Malaisrie S.C., McCarthy P.M., Kruse J., Matsouka R.A., Churyla A., Grau-Sepulveda M.V., Friedman D.J., Brennan J.M. Ablation of atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting: Late outcomes in a Medicare population. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(4):1251-1261.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.10.159.
2. Saxena A., Virk S.A., Bowman S., Chan L., Jeremy R., Bannon P.G. Preoperative atrial fibrillation portends poor outcomes after coronary bypass graft surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(4):1524-1533.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.11.048
3. Filardo G., Pollock B.D., da Graca B., Sass D.M., Phan T.K., Montenegro D.E., Ailawadi G., Thourani V.H., Damiano R.J. Jr. Lower Survival After Coronary Artery Bypass in Patients Who Had Atrial Fibrillation Missed by Widely Used Definitions. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(6):630-637. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.012
4. Badhwar V., Rankin J.S., Ad N., Grau-Sepulveda M., Damiano R.J., Gillinov A.M., McCarthy P.M., Thourani V.H., Suri R.M., Jacobs J.P., Cox J.L. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation in the United States: Trends and Propensity Matched Outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(2):493-500. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.05.016
5. Kowalewski M., Pasiński M., Kołodziejczak M., Litwinowicz R., Kowalówka A., Wańha W., Łoś A., Stefaniak S., Wojakowski W., Jemielity M., Rogowski J., Deja M., Bartus K., Mariani S., Li T., Matteucci M., Ronco D., Massimi G., Jiritano F., Meani P., Raffa G.M., Malvindi P.G., Zembala M., Lorusso R., Cox J.L., Suwalski P.; Thoracic Research Centre. Atrial fibrillation ablation improves late survival after concomitant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;S0022-5223(22)00519-0. doi:10.1016/j.jtcvs.2022.04.035.
6. Bakir N.H., Khiabani A.J., MacGregor R.M., Kelly M.O., Sinn L.A., Schuessler R.B., Maniar H.S., Melby S.J., Helwani M.A., Damiano R.J. Jr. Concomitant surgical ablation for atrial fibrillation is associated with increased risk of acute kidney injury but improved late survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;S0022-5223(21)00118-5. doi:10.1016/j.jtcvs.2021.01.023.
7. Ревшвили А.Ш., Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И., Такаландзе Р.Г., Гоголадзе Д.К., Маслова И.И., Сопов О.В., Васковский В.А. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения «изолированных» форм фибрилляции предсердий с помощью радиочастотной модификации операции «лабиринт-V». *Вестник аритмологии.* 2016; 83:23-21
8. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., Agewall S., Camm J., Baron Esquivias G., Budts W., Carerj S., Casselman F., Coca A., De Caterina R., Deftereos S., Dobrev D., Ferro J.M., Filippatos G., Fitzsimons D., Gorenek B., Guenoun M., Hohnloser S.H., Kolh P., Lip G.Y., Manolis A., McMurray J., Ponikowski P., Rosenhek R., Ruschitzka F., Savelieva I., Sharma S., Suwalski P., Tamargo J.L., Taylor C.J., Van Gelder I.C., Voors A.A., Windecker S., Zamorano J.L., Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial

fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(5):e1-e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.

9. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., Van Gelder I.C., Van Putte B.P., Watkins C.L.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

10. Badhwar V., Rankin J.S., Damiano R.J. Jr, Gillinov A.M., Bakaen F.G., Edgerton J.R., Philpott J.M., McCarthy P.M., Bolling S.F., Roberts H.G., Thourani V.H., Suri R.M., Shemin R.J., Firestone S., Ad N. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(1):329-341. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.076

11. Padanilam B.J., Foreman J., Prystowsky E.N. Patient with minimal fibrillation events should not undergo concomitant arterial ablation during open heart procedures. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2017; 7(3): 395-401. doi: 10.1016/j.ccep.2015.05.003

12. Holmqvist F., Kim S., Steinberg B.A., Reiffel J.A., Mahaffey K.W., Gersh B.J., Fonarow G.C., Naccarelli G.V., Chang P., Freeman J.V., Kowey P.R., Thomas L., Peterson E.D., Piccini J.P.; ORBIT-AF Investigators. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart.* 2015; 101: 894–9.

13. Manghelli J.L., Sinn L.A., Maniar H.S., Moon M.R., Schuessler R.B., Melby S.J., Damiano R.J.Jr. The long-term outcomes and durability of the Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022 Feb;163(2):629-641. e7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.04.100.

14. Lawrance C.P., Henn M.C., Miller J.R., Sinn L.A., Schuessler R.B., Maniar H.S., Damiano R.J.Jr. A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(3):955-61; discussion 962-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.064.

15. Cappabianca G., Ferrarese S., Tutino C., Corazzari C., Matteucci M., Mantovani V., Musazzi A., De Ponti R., Beghi C. Safety and efficacy of biatrial vs left atrial surgical ablation during concomitant cardiac surgery: A meta-analysis of clinical studies with a focus on the causes of pacemaker implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(10):2150-2163. doi: 10.1111/jce.14117.

16. van Laar C., Kelder J., van Putte B.P. The totally thoracoscopic maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24(1):102-111. doi: 10.1093/icvts/ivw311

17. Mokadam N.A., McCarthy P.M., Gillinov A.M., Ryan W.H., Moon M.R., Mack M.J., Gaynor S.L., Prasad S.M., Wickline S.A., Bailey M.S., Damiano N.R., Ishii Y., Schuessler R.B., Damiano R.J.Jr. A prospective multicenter trial of bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation: early results. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(5):1665-70. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.066. PMID: 15511453

18. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G., Garrigue S., Le Mouroux A., Le Métayer P., Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659–66

19. Pokushalov E., Romanov A., Cherniavsky A., Corbucci G., Pak I., Kareva Y., Karaskov A. Ablation of paroxysmal atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting: 12 months' follow-up through implantable loop recorder. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(2):405-11. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.083.

20. Kainuma S., Mitsuno M., Toda K., Funatsu T., Nakamura T., Miyagawa S., Yoshikawa Y., Fukushima S., Yoshioka D., Saito T., Nishi H., Takahashi T., Sakaki M., Monta O., Matsue H., Masai T., Sakaguchi T., Yoshitaka H., Ueno T., Kuratani T., Daimon T., Taniguchi K., Miyamoto Y., Sawa Y.; Osaka Cardiovascular Surgery Research (OSCAR) Group. Dilated left atrium as a predictor of late outcome after pulmonary vein isolation concomitant with aortic valve replacement and/or coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(5):765-77; discussion 777. doi: 10.1093/ejcts/ezu532.

21. Lockwood D., Nakagawa H., Peyton M.D., Edgerton J.R., Scherlag B.J., Sivaram C.A., Po S.S., Beckman K.J., Abedin M., Jackman W.M.: Linear left atrial lesions in minimally invasive surgical ablation of persistent atrial fibrillation: Techniques for assessing conduction block across surgical lesions. *Heart Rhythm.* 2009;6:S50-63

22. Khiabani A.J., MacGregor R.M., Bakir N.H., Manghelli J.L., Sinn L.A., Maniar H.S., Moon M.R., Schuessler R.B., Melby S.J., Damiano R.J.Jr. The long-term outcomes and durability of the Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(2):629-641.e7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.04.100.

23. Gillinov A.M., Bhavani S., Blackstone E.H., Rajeswaran J., Svensson L.G., Navia J.L., Pettersson B.G., Sabik J.F. 3rd, Smedira N.G., Mihaljevic T., McCarthy P.M., Shewchik J., Natale A. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *Ann Thorac Surg* 2006;82:502–513; discussion 513-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.030

24. Phan K., Xie A., Tsai Y.C., Kumar N., La Meir M., Yan T.D. Biatrial ablation vs. left atrial concomitant surgical ablation for treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace.* 2015;17(1):38-47. doi: 10.1093/europace/euu220.

25. Musharbash F.N., Schill M.R., Sinn L.A., Schuessler R.B., Maniar H.S., Moon M.R., Melby S.J., Damiano R.J.Jr. Performance of the Cox-maze IV procedure is associated with improved long-term survival in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(1):159-170. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.095

## REFERENCES

1. Malaisrie S.C., McCarthy P.M., Kruse J., Matsouka R.A., Churyla A., Grau-Sepulveda M.V., Friedman D.J., Brennan J.M. Ablation of atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting: Late outcomes in a Medicare population. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(4):1251-1261.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.10.159.

2. Saxena A., Virk S.A., Bowman S., Chan L., Jeremy R., Bannon P.G. Preoperative atrial fibrillation portends poor outcomes after coronary bypass graft surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(4):1524-1533.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.11.048

3. Filardo G., Pollock B.D., da Graca B., Sass D.M., Phan T.K., Montenegro D.E., Ailawadi G., Thourani V.H., Damiano R.J. Jr. Lower Survival After Coronary Artery Bypass in Patients Who Had Atrial Fibrillation Missed by Widely Used Definitions. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(6):630-637. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.012

4. Badhwar V., Rankin J.S., Ad N., Grau-Sepulveda M., Damiano R.J., Gillinov A.M., McCarthy P.M., Thourani V.H., Suri R.M., Jacobs J.P., Cox J.L. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation in the United States: Trends and Propensity Matched Outcomes. *Ann Thorac Surg.*

2017;104(2):493-500. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.016

5. Kowalewski M., Pasiński M., Kołodziejczak M., Litwinowicz R., Kowalówka A., Wańha W., Łoś A., Stefaniak S., Wojakowski W., Jemielity M., Rogowski J., Deja M., Bartus K., Mariani S., Li T., Matteucci M., Ronco D., Massimi G., Jiritano F., Meani P., Raffa G.M., Malvindi P.G., Zembala M., Lorusso R., Cox J.L., Suwalski P.; Thoracic Research Centre. Atrial fibrillation ablation improves late survival after concomitant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;S0022-5223(22)00519-0. doi: 10.1016/j.jtcvs.2022.04.035.

6. Bakir N.H., Khiabani A.J., MacGregor R.M., Kelly M.O., Sinn L.A., Schuessler R.B., Maniar H.S., Melby S.J., Helwani M.A., Damiano R.J. Jr. Concomitant surgical ablation for atrial fibrillation is associated with increased risk of acute kidney injury but improved late survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;S0022-5223(21)00118-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.01.023.

7. Revishvili A.S., Serguladze S.Yu., Kvasha B.I., Takalandze R.G., Gogoladze D.K., Maslova I.I., Sopov O.V., Vaskovsky V.A. Early and late outcomes of surgical treatment of lone atrial fibrillation using radiofrequency modification of maze procedure. *Journal of Arrhythmology.* 2016;(83):23-31. (In Russian)

8. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., Agewall S., Camm J., Baron Esquivias G., Budts W., Carerj S., Casselman F., Coca A., De Caterina R., Deftereos S., Dobrev D., Ferro J.M., Filippatos G., Fitzsimons D., Gorenek B., Guenoun M., Hohnloser S.H., Kolh P., Lip G.Y., Manolis A., McMurray J., Ponikowski P., Rosenhek R., Ruschitzka F., Savelieva I., Sharma S., Suwalski P., Tamargo J.L., Taylor C.J., Van Gelder I.C., Voors A.A., Windecker S., Zamorano J.L., Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(5):e1-e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
9. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., Van Gelder I.C., Van Putte B.P., Watkins C.L.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
10. Badhwar V., Rankin J.S., Damiano R.J. Jr, Gillinov A.M., Bakaeen F.G., Edgerton J.R., Philpott J.M., McCarthy P.M., Bolling S.F., Roberts H.G., Thourani V.H., Suri R.M., Shemin R.J., Firestone S., Ad N. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(1):329-341. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.076
11. Padanilam B.J., Foreman J., Prystowsky E.N. Patient with minimal fibrillation events should not undergo concomitant arterial ablation during open heart procedures. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2017; 7(3): 395-401. doi: 10.1016/j.ccep.2015.05.003
12. Holmqvist F., Kim S., Steinberg B.A., Reiffel J.A., Mahaffey K.W., Gersh B.J., Fonarow G.C., Naccarelli G.V., Chang P., Freeman J.V., Kowey P.R., Thomas L., Peterson E.D., Piccini J.P.; ORBIT-AF Investigators. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart.* 2015; 101: 894–9.
13. Manghelli J.L., Sinn L.A., Maniar H.S., Moon M.R., Schuessler R.B., Melby S.J., Damiano R.J.Jr. The long-term outcomes and durability of the Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022 Feb;163(2):629-641. e7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.04.100.
14. Lawrance C.P., Henn M.C., Miller J.R., Sinn L.A., Schuessler R.B., Maniar H.S., Damiano R.J.Jr. A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(3):955-61; discussion 962-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.064.
15. Cappabianca G., Ferrarese S., Tutino C., Corazzari C., Matteucci M., Mantovani V., Musazzi A., De Ponti R., Beghi C. Safety and efficacy of biatrial vs left atrial surgical ablation during concomitant cardiac surgery: A meta-analysis of clinical studies with a focus on the causes of pacemaker implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(10):2150-2163. doi: 10.1111/jce.14117.
16. van Laar C., Kelder J., van Putte B.P. The totally thoracoscopic maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24(1):102-111. doi: 10.1093/icvts/ivw311
17. Mokadam N.A., McCarthy P.M., Gillinov A.M., Ryan W.H., Moon M.R., Mack M.J., Gaynor S.L., Prasad S.M., Wickline S.A., Bailey M.S., Damiano N.R., Ishii Y., Schuessler R.B., Damiano R.J.Jr. A prospective multicenter trial of bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation: early results. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(5):1665-70. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.066. PMID: 15511453
18. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G., Garrigue S., Le Mouroux A., Le Métayer P., Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659–66
19. Pokushalov E., Romanov A., Cherniavsky A., Corbucci G., Pak I., Kareva Y., Karaskov A. Ablation of paroxysmal atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting: 12 months' follow-up through implantable loop recorder. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(2):405-11. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.083.
20. Kainuma S., Mitsuno M., Toda K., Funatsu T., Nakamura T., Miyagawa S., Yoshikawa Y., Fukushima S., Yoshioka D., Saito T., Nishi H., Takahashi T., Sakaki M., Monta O., Matsue H., Masai T., Sakaguchi T., Yoshitaka H., Ueno T., Kuratani T., Daimon T., Taniguchi K., Miyamoto Y., Sawa Y.; Osaka Cardiovascular Surgery Research (OSCAR) Group. Dilated left atrium as a predictor of late outcome after pulmonary vein isolation concomitant with aortic valve replacement and/or coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(5):765-77; discussion 777. doi: 10.1093/ejcts/ezu532.
21. Lockwood D., Nakagawa H., Peyton M.D., Edgerton J.R., Scherlag B.J., Sivaram C.A., Po S.S., Beckman K.J., Abedin M., Jackman W.M.: Linear left atrial lesions in minimally invasive surgical ablation of persistent atrial fibrillation: Techniques for assessing conduction block across surgical lesions. *Heart Rhythm.* 2009;6:S50-63
22. Khiabani A.J., MacGregor R.M., Bakir N.H., Manghelli J.L., Sinn L.A., Maniar H.S., Moon M.R., Schuessler R.B., Melby S.J., Damiano R.J.Jr. The long-term outcomes and durability of the Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(2):629-641.e7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.04.100.
23. Gillinov A.M., Bhavani S., Blackstone E.H., Rajeswaran J., Svensson L.G., Navia J.L., Pettersson B.G., Sabik J.F. 3rd, Smedira N.G., Mihaljevic T., McCarthy P.M., Shewchik J., Natale A. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *Ann Thorac Surg* 2006;82:502–513; discussion 513-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.030
24. Phan K., Xie A., Tsai Y.C., Kumar N., La Meir M., Yan T.D. Biatrial ablation vs. left atrial concomitant surgical ablation for treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace.* 2015;17(1):38-47. doi: 10.1093/europace/euu220.
25. Musharbash F.N., Schill M.R., Sinn L.A., Schuessler R.B., Maniar H.S., Moon M.R., Melby S.J., Damiano R.J.Jr. Performance of the Cox-maze IV procedure is associated with improved long-term survival in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(1):159-170. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.095

**Для цитирования:** *Ревивили А.Ш., Попов В.А., Аминов В.В., Плотников Г.П., Мальшенко Е.С., Анищенко М.М., Светкин М.А. Хирургическое лечение пароксизмальных форм фибрилляции предсердий при коронарном шунтировании: изоляция устьев легочных вен в сравнении с операцией «Лабиринт V». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4): 47-61. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-47-61*

**To cite:** *Revishvili A.Sh., Popov V.A., Aminov V.V., Plotnikov G.P., Malysenko E.S., Anishchenko M.M., Svetkin M.A. Surgical treatment of paroxysmal atrial fibrillation concomitant to coronary artery bypass grafting: pulmonary vein isolation or Maze V? Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4): 47-61. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-47-61*



УДК 616.12

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-62-71

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СРЕДНЕСРОЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОРРЕКЦИИ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОПОРНЫХ КОЛЕЦ NEORING И RIGID: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**И.В. Двадцатов, А.В. Евтушенко, О.К. Кузьмина, Л.С. Барбараш**

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

### Основные положения

• Впервые в рамках проспективного рандомизированного исследования проведена сравнительная оценка среднесрочных результатов применения нового биологического кольца NeoRing (ЗАО «НеоКор», Кемерово) и кольца RIGID (ЗАО НПП «МедИнж», Пенза) для аннулопластики митрального клапана при дисплазии соединительной ткани. Определены предикторы смены синусового ритма на фибрилляцию предсердий и возврата значимой митральной недостаточности в среднесрочном периоде наблюдения.

<b>Цель</b>	Сравнительный анализ среднесрочных результатов применения опорных колец NeoRing и RIGID в хирургии митральной недостаточности (МН).
<b>Материалы и методы</b>	С ноября 2019 г. по март 2022 г. 62 пациентам с диспластической МН выполнена реконструкция митрального клапана (МК) с применением полужестких колец NeoRing (ЗАО «НеоКор», Кемерово; n = 31) и жестких колец RIGID (ЗАО НПП «МедИнж», Пенза; n = 31). По исходным данным различий между группами не выявлено.
<b>Результаты</b>	Зарегистрировано два летальных случая в госпитальном периоде в группе RIGID. Оба устройства показали удовлетворительный клинический эффект на госпитальном этапе в виде восстановления запирающей функции МК ( $p < 0,001$ ) и частоте выявленной максимальной резидуальной МН до 1-й степени в группах NeoRing (9,7%) и RIGID (29%) соответственно, статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено ( $p = 0,292$ ). Через 12 мес. свобода от МН $\geq 2$ степени в группе NeoRing составила 93,5%, в группе RIGID – 77,4% ( $p = 0,147$ ). У пациентов с RIGID отмечены более высокие показатели трансклапанного диастолического градиента на МК – Ср. 3,70 [3,00–4,40] против 2,3 [2,05–2,85] мм рт. ст. для NeoRing ( $p < 0,001$ ), а также более высокая скорость трансклапанного потока – Ср. 79 [71–94] против 70 [64–79] см/с соответственно ( $p = 0,017$ ). Проанализировано достижение комбинированной первичной конечной точки в зависимости от имплантируемого устройства, шансы достижения по суммируемым критериям (рецидив митральной регургитации $\geq 2$ степени, MACCE, впервые зарегистрированные нарушения ритма, реоперации) в группе RIGID были в 3,067 раза выше, чем в группе NeoRing; различия шансов статистически значимые (95% ДИ 1,053–8,934; $p = 0,037$ ).
<b>Заключение</b>	При аннулопластике фиброзного кольца МК жесткими и полужесткими опорными кольцами не продемонстрировано существенной разницы отдаленной выживаемости и рецидивов МН. С учетом статистически значимых различий в достижении комбинированной конечной точки, более низких госпитальных и отдаленных показателей трансмитрального диастолического градиента, а также положительного влияния на обратное ремоделирование камер сердца сделан вывод, что клапаносохраняющая пластика МК полужесткими кольцами типа NeoRing при дисплазии соединительной ткани является предпочтительным вариантом.
<b>Ключевые слова</b>	Дегенеративные заболевания митрального клапана • Митральная недостаточность • Аннулопластика митрального клапана

*Поступила в редакцию: 08.11.2022; поступила после доработки: 01.12.2022; принята к печати: 24.12.2022*

*Для корреспонденции:* Иван Викторович Двадцатов, dvadtsatov@inbox.ru; адрес: Сосновый бульвар 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

*Corresponding author:* Ivan V. Dvatsatov, dvadtsatov@inbox.ru address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

## COMPARATIVE ANALYSIS OF MID-TERM OUTCOMES OF MITRAL VALVE ANNULOPLASTY USING RIGID AND NEORING RINGS: A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL

**I.V. Dvadtsatov, A.V. Evtushenko, O.K. Kuzmina, L.S. Barbarash**

*Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

### Highlights

- For the first time, as part of a prospective randomized study, a comparative assessment of the mid-term results of mitral valve annuloplasty using a new biological NeoRing ring (CJSC NeoKor, Kemerovo) and a RIGID ring (CJSC NPP MedInzh, Penza) in patients with connective tissue dysplasia was carried out. Predictors of the conversion of sinus rhythm to atrial fibrillation and residual mitral insufficiency in the medium-term follow-up period were determined.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Aim** To analysis and compare mid-term results of mitral valve annuloplasty conducted using NeoRing и RIGID rings.

**Methods** From November 2019 to March 2022, 62 patients with mitral valve (MV) dysplasia underwent MV annuloplasty using NeoRing semi-rigid rings (CJSC NeoKor, Kemerovo, n = 31) and rigid RIGID rings (CJSC NPP MedInzh, Penza, n = 31). There were no differences between the groups at baseline.

**Results** Two deaths were registered during inpatient treatment in the RIGID group. Both devices showed a satisfactory outcome during inpatient treatment in the form of restoration of MV function ( $p < 0.001$ ) and the frequency of detected maximum residual mitral regurgitation (MR) up to grade 1 in the NeoRing group 9.7% and in the RIGID group 29%, respectively, no statistically significant intergroup differences were noted ( $p = 0.292$ ). After 12 months, freedom from  $\geq 2$  grade MR in the NeoRing group was 93.5% and 77.4% in the RIGID group ( $p = 0.147$ ). In the RIGID group, patients had higher values of the transvalvular mitral diastolic gradient – PAV 3.70 [3.00–4.40] mm Hg vs. NeoRing group 2.3 [2.05–2.85] mmHg ( $p < 0.001$ ), as well as a higher transvalvular flow rate – VAV 79 [71–94] cm/sec vs. 70 [64–79] cm/sec ( $p = 0.017$ ). The analysis of the achievement of composite primary endpoint (recurrence of  $\geq 2$  grade MR, MACCE, new onset arrhythmias, reoperations) by the device was carried out. The composite endpoint rate in the RIGID group was 3.067 times higher compared to the NeoRing group, odds differences were statistically significant ( $p = 0.037$ , 95% CI: 1.053–8.934).

**Conclusion** The outcome of MV annuloplasty conducted using rigid and semi-rigid rings revealed no significant differences in long-term survival and recurrence of MR between groups. Given the statistically significant difference in achieving the combined endpoint, lower inpatient and long-term indicators of transmitral pressure gradient, and a positive effect on cardiac chambers reverse remodeling, it was concluded that the use of semi-rigid NeoRing rings for MV annuloplasty when performing valve-preserving operations for connective tissue dysplasia is preferable.

**Keywords** Degenerative mitral valve disease • Mitral insufficiency • Mitral valve annuloplasty

*Received: 08.11.2022; received in revised form: 01.12.2022; accepted: 24.12.2022*

### Список сокращений

ДИ – доверительный интервал	ОА – огибающая артерия
ЛЖ – левый желудочек	ОШ – отношение шансов
МК – митральный клапан	ФВ – фракция выброса
МН – митральная недостаточность	

### Введение

По оценкам глобального эпидемиологического исследования, во всем мире в 2017 г. зарегистриро-

вано 35 700 смертей от дегенеративного поражения митрального клапана (МК). Увеличение продолжительности жизни и численности населения привело

к росту смертности от неревматических заболеваний клапанов сердца на 112% с 1990 г. [1]. Дегенеративные заболевания МК, являясь распространенной патологией, поражающей 2–3% населения, обусловлены дефектом развития соединительной ткани и преимущественно относятся ко II типу митральной недостаточности (МН) по классификации А. Carpentier [2, 3]. В настоящее время общепризнано, что реконструктивные методики при диспластической МН демонстрируют лучшие результаты, чем протезирование МК [4]. Аннулопластика МК выступает основным компонентом лечения МН в сочетании с вмешательством на створчатом аппарате и подклапанных структурах, позволяет восстановить размер и форму фиброзного кольца МК, а в долгосрочной перспективе снижает риск прогрессирующей дилатации [5].

На сегодняшний день в арсенале кардиохирурга более 40 видов различных устройств для аннулопластики МК, разделенных по жесткости на три основные группы: жесткие, полужесткие и гибкие. Однако отсутствует доказательная база, подтверждающая влияние различных видов (групп) колец на выживаемость и функциональный класс хронической сердечной недостаточности в долгосрочном периоде наблюдения [6]. В современных условиях хирурги вправе выбирать кольцо для аннулопластики в соответствии с личным опытом и потребностями пациента [7].

К настоящему моменту проведено около 60 клинических исследований сравнения различных типов устройств и около 30 экспериментальных исследований на животных. Однако это не позволило сформулировать критерии наиболее оптимального устройства. Объединяющим признаком большинства моделей колец служит использование синтетических материалов в качестве манжеты.

**Целью данного исследования** явилась оценка среднесрочных результатов применения нового биологического полужесткого кольца NeoRing («НеоКор», Кемерово) в сравнении с типичным и наиболее распространенным представителем группы жестких колец – RIGID («МедИнж», Пенза).

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

С ноября 2019 г. по март 2021 г. в НИИ КПССЗ проведено проспективное рандомизированное исследование, посвященное сравнению результатов имплантации двух типов колец в митральную позицию у 62 пациентов с выраженной МН на фоне дисплазии МК. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 19 от 05.11.2020) и ученым советом НИИ КПССЗ. После подписания формы информированного согласия больные случайным образом распределены на две группы посредством проведения адаптивной рандомизации: группа I (n = 31) – с имплантацией биологического полужесткого седловидного замкнутого кольца

NeoRing (ЗАО «НеоКор», Кемерово, Россия), группа II (n = 31) – с имплантацией жесткого разомкнутого кольца RIGID (ЗАО НПП «МедИнж», Пенза, Россия). В исследование включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с тяжелой диспластической МН 2-го типа по А. Carpentier, а также показаниями к хирургической коррекции в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS) 2017 г. [8]. Критериями исключения были предшествующие «открытые» операции на сердце, показания к сопутствующей замене аортального клапана или коронарному шунтированию, выраженное снижение сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) <40%).

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Данные проанализированы в трех контрольных точках: до операции, через 30 дней и 12 мес. после оперативного вмешательства.

### Пациенты

Средний возраст участников I и II групп составил  $56,61 \pm 11,24$  и  $58,00 \pm 10,22$  года соответственно. Группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, коморбидности, дооперационному функциональному классу хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), оцененному по результатам теста 6-минутной ходьбы. У одной трети пациентов в обеих группах недостаточность МК сочеталась с атеросклерозом коронарных артерий, но не являлась ее проявлением. По данным коронарографии у всех пациентов отмечены гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий. Общая дооперационная характеристика исследуемых больных представлена в табл. 1.

### Конечные точки

Первичными конечными точками в среднесрочном периоде наблюдения в соответствии с задачей исследования были отсутствие рецидива митральной регургитации  $\geq 2$  степени, МАССЕ (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), впервые зарегистрированные нарушения ритма, реоперации. Также проанализирована первичная комбинированная конечная точка, в которую вошли отсутствие рецидива митральной регургитации  $\geq 2$  степени, смерть от всех причин, МАССЕ, впервые зарегистрированные нарушения ритма, реоперации. Вторичные конечные точки включали ремоделирование левых отделов сердца, показатели диастолического трансмитрального потока. Тяжесть МН, а также имплант-связанные осложнения оценивали и определяли в соответствии с рекомендациями [9, 10].

### Хирургический этап

После индукционного наркоза всем пациентам

выполнена чреспищеводная эхокардиография для исходной оценки морфологии МН. Все вмешательства проведены в условиях нормотермического искусственного кровообращения, для профилактики эмболических осложнений в рану произведена инсуффляция CO<sub>2</sub>, защита миокарда осуществлена раствором «Кустодиол» (Kohler Chemie, Германия). Все вмешательства выполнены через срединную стернотомию одним хирургом, что исключало субъективное влияние этих факторов на полученные результаты. Интраоперационная дифференциальная диагностика между Барлоу и фиброэластиновой дегенерацией осуществлена по предложенному алгоритму А. Ануанву [11]. Во всех случаях доступ к МК осуществлен через левую атриотомию. После ревизии МК и определения зоны пролапса проведены такие реконструктивные методики, как протезирование хорд, резекции (триангулярная, квадриангулярная), транслокация хорд второго порядка на свободный край, пликация створки. Во всех случаях реконструкция МК завершена аннулопластикой кольцом NeoRing или RIGID. Данные операционного периода представлены в табл. 2.

Длительность искусственного кровообращения и окклюзии аорты в группах сравнения не различалась. Наиболее часто в обеих группах встречался изолированный пролапс Р2-сегмента. Отмечена потребность в продленной искусственной вентиляции легких в группе RIGID.

### Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценены на

предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описаны с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описаны с помощью медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнено с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному признаку, распределение которого отличалось от нормального, осуществлено с помощью U-критерия Манна – Уитни. Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнено с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности – с помощью хи-квадрата Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10).

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применен метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определено по наивысшему значению индекса Юдена.

**Таблица 1.** Общая дооперационная характеристика пациентов  
**Table 1.** Preoperative characteristics of patients

Показатель / Index	NeoRing, n = 31	RIGID, n = 31	p
Возраст, лет / Age, years, M±SD	56,61±11,24	58,00±10,22	0,564
Мужчины / Male, n (%)	21 (67,7)	19 (61,3)	0,241
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup> / Body surface area, m <sup>2</sup> , M±SD	1,97±0,23	1,88±0,20	0,057
Барлоу / Barlow ФЭД / FED, n (%)	6 (19,4) 25 (80,6)	7 (22,6) 24 (77,4)	0,325
ФК по NYHA / FC NYHA, n (%):			
I	0 (0,0)	0 (0,0)	0,195
II	19 (61,3)	18 (58,1)	
III	11 (35,5)	11 (35,5)	
IV	1 (3,2)	2 (6,5)	
Сопутствующие заболевания / Comorbidities, n (%)			
Ишемическая болезнь сердца / Coronary artery disease	10 (32,3)	11 (35,5)	0,742
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis	7 (22,6)	9 (29,0)	0,528
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute cerebrovascular accident	1 (3,2)	2 (6,5)	0,647
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	4 (12,9)	3 (9,7)	0,498
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease	4 (12,9)	4 (12,9)	0,891
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	2 (6,5)	1 (3,2)	0,597
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	5 (16,1)	4 (12,9)	0,435

**Примечание:** ФК – функциональный класс; ФЭД – фиброэластиновая дегенерация; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

**Note:** FC – functional class; FED – fibroelastin degeneration; NYHA – New-York Heart Association.

## Результаты

Исходные клиничко-инструментальные характеристики были сопоставимы в обеих группах. У пациентов обеих групп на момент выписки из стационара зарегистрировано снижение ФВ ЛЖ по сравнению с дооперационными значениями: в группе NeoRing – с медианы 65 до 55%, в группе RIGID – с 67 до 60%. Через 12 мес. отмечено восстановление ФВ ЛЖ в обеих группах, приближенное к исходным значениям; межгрупповых различий на данном этапе не выявлено ( $p = 0,105$ ). Выявлено положительное влияние на обратное ремоделирование левых отделов сердца: конечный диастолический размер ЛЖ ( $p < 0,001$ ), левое предсердие ( $p < 0,001$ ), снижение перегрузки малого круга кровообращения и уменьшение давления в легочной артерии ( $p < 0,001$ ). Межгрупповых различий на момент выписки по данным показателям не определено. Результаты эхокардиографии в сравниваемых группах в исследуемый период приведены в табл. 3.

Через год после коррекции порока МК в группе RIGID сохранялись достигнутые госпитальные показатели ремоделирования камер сердца. В группе

NeoRing отмечена дальнейшая динамика обратного ремоделирования в виде уменьшения конечных диастолических размера ( $p = 0,031$ ) и объема ( $p = 0,008$ ) ЛЖ.

Оба устройства показали удовлетворительный клинический результат на госпитальном этапе: восстановление запирающей функции МК ( $p < 0,001$ ) и низкую частоту выявленной максимальной резидуальной МН до 1-й степени в группах NeoRing и RIGID – 9,7 и 29% соответственно; статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ( $p = 0,292$ ). Однако у пациентов с кольцом RIGID отмечены более высокие показатели трансклапанного диастолического градиента на МК ( $p < 0,001$ ) и скорость трансклапанного потока ( $p < 0,001$ ). При анализе эхокардиографических данных через 12 мес. свобода от МН  $\geq 2$  степени в группе NeoRing составила 93,5 против 77,4% в группе RIGID ( $p = 0,147$ ). Кроме того, у больных с RIGID сохранялись более высокие показатели трансклапанного диастолического градиента на МК – Ср. 3,70 [3,00; 4,40] против 2,3 [2,05; 2,85] мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), а также более высокая скорость трансклапанного потока – Ср. 79 [71; 94] против 70 [64; 79] см/с ( $p = 0,017$ ).

**Таблица 2.** Характеристика операционного периода в группах сравнения  
**Table 2.** Characteristics of the operating period in the comparison groups

Показатель / Index	NeoRing, n = 31	RIGID, n = 31	p
Время ИК, мин / CPB, min, Me [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]	110 [98; 126]	116 [98; 139]	0,278
Время окклюзии аорты, мин / Aortic clamping, min, M±SD	83,06±18,89	84,57±17,85	0,717
Анализ митрального клапана и проведенные вмешательства / Mitral valve analysis and interventions, n (%)			
Пролапс А 1 / Prolapse A 1	2 (6,5)	1 (3,3)	0,912
Пролапс А 2 / Prolapse A 2	5 (16,1)	4 (12,9)	0,870
Пролапс А 3 / Prolapse A 3	3 (9,7)	2 (6,5)	0,895
Пролапс Р 1 / Prolapse P 1	1 (3,3)	2 (6,5)	0,912
Пролапс Р 2 / Prolapse P 2	22 (70,9)	24 (77,4)	0,670
Пролапс Р 3 / Prolapse P 3	7 (22,6)	5 (16,1)	0,483
Размер имплантированного опорного кольца, мм / Ring size, mm			
28	8 (25,8)	6 (19,4)	0,132
30	15 (48,4)	9 (29,1)	
32	6 (19,4)	10 (32,3)	
34	2 (6,5)	6 (19,4)	
Реконструктивные методики / Reconstructive techniques, n (%)			
Транслокация хорд / Chordal translocation	10 (32,3)	10 (32,3)	0,964
Триангулярная пликация / Triangular plication	3 (9,7)	3 (9,7)	0,765
Резекция (триангулярная, квадриангулярная) / Resection (triangular, quadrangular)	20 (64,5)	18 (58,1)	0,124
Протезирование хорд / Chordal replacement	6 (19,4)	9 (29,1)	0,776
Характеристика послеоперационного периода / Characteristics of the postoperative period, Me [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ]			
Длительность ИВЛ, ч / AV duration, h	7,00 [7,0; 7,0]	7,00 [7,0; 12,00]	0,017
Длительность инотропной поддержки, ч / Duration inotropic support, h	12 [0,00; 48,00]	24,00 [0,00; 72,00]	0,569
Количество койко-дней нахождения в реанимации / Number of bed-days in the Intensive Care Unit	1 [1; 1,5]	1 [1; 3,0]	0,356
Койко-дней до выписки с момента операции / Number of bed-days until discharge from the date of surgery	12 [9; 14]	14 [12; 19]	0,010*

**Примечание:** ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИК – искусственное кровообращение.  
**Note:** AC – artificial circulation; AVL – artificial ventilation of the lungs.

Таблица 3. Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей сравниваемых групп через 30 дней и 12 мес. после коррекции митральной недостаточности  
Table 3. Comparative characteristics of echocardiographic parameters of comparison groups in the period of 30 days and 12 months after MI correction

Показатель / Index	NeoRing, n = 31		RIGID, n = 31		Сравнение групп р / Group comparison P-value		NeoRing, n = 31		RIGID, n = 31		Сравнение групп р / Group comparison P-value	
	До операции / Before surgery, M±SD / Me [Q1-Q3]		При выписке / At discharge (M±SD / Me Q1-Q3)		Сравнение групп р / Group comparison P-value		В сроки наблюдения 12 мес. / Follow up 12 months		Сравнение групп р / Group comparison P-value			
КДР, см / EDD, cm	6,29±0,70	6,24±0,73	5,45±0,57	5,49±0,59	0,773	0,750	5,31±0,44	5,57±0,55	<0,001	0,031		
КСР, см / ESD, cm	4,01±0,56	3,89±0,70	3,70 [3,35; 4,15]	3,80 [3,40; 4,00]	0,429	0,854	3,70 [3,40; 3,90]	3,60 [3,45; 4,15]	0,236	0,354		
КДО, мл / EDV, ml	209 [167; 220]	194 [160; 220]	147 [118; 168]	147 [124; 167]	0,978	0,861	135,71±27,36	155,46±37,28	<0,001	0,008		
КСО, мл / ESV, ml	66 [51; 90]	62 [44; 83]	60 [49; 79]	62 [47; 70]	0,242	0,546	55 [46; 63]	61 [50,50; 75,25]	0,216	0,071		
ФВ ЛЖ / EF Lx, %	65 [63; 68]	67 [65; 71]	55 [50; 61]	60 [53; 63]	0,072	0,082	61 [57; 62]	62 [58,50; 65,00]	<0,001	0,105		
ЛП, см / LA, cm	5,2 [4,8; 5,75]	5,0 [4,5; 5,6]	4,3 [4,0; 5,0]	4,4 [4,2; 4,8]	0,334	0,937	4,30 [4,10; 5,05]	4,50 [4,28; 4,90]	<0,001	0,594		
ПП, см / RA, cm	4,8 [4,1; 5,4]	4,5 [4,0; 5,1]	4,6 [4,1; 4,9]	4,1 [3,9; 4,4]	0,401	0,007	4,40 [3,95; 4,95]	4,25 [3,80; 4,60]	<0,001	0,256		
ПЖ, см / RV, cm	2,2 [2,0; 2,8]	2,1 [1,8; 2,3]	2,1 [1,9; 2,4]	2,0 [1,8; 2,2]	0,056	0,040	2,1 [1,9; 2,2]	2,2 [2,0; 2,3]	0,608	0,256		
Ср. ДЛА, мм рт. ст. / Mean PAP, mmHg	26,42±8,74	27,75±9,89	18,48±5,77	18,46±5,52	0,543	0,984	18 [15,0; 20,0]	18 [15,5; 21,0]	<0,001	0,325		
ERO, см <sup>2</sup> / cm <sup>2</sup>	0,42 [0,35; 0,55]	0,50 [0,40; 0,60]	0,00 [0,00; 0,1]	0,00 [0,00; 0,1]	0,095	0,080	0,05 [0,00; 0,1]	0,1 [0,00; 0,2]	<0,001	0,070		
Vena contracta, см / cm	0,8 [0,65; 0,80]	0,85 [0,74; 0,90]	0,00 [0,00; 0,1]	0,1 [0,00; 0,2]	0,015	0,191	0,1 [0,00; 0,2]	0,3 [0,00; 0,4]	<0,001	0,102		
Регургитация МК, степень / Regurgitation MV, stage												
1	–	–	3 (9,7)	9 (29,0)								
2	–	–	–	–								
3	7 (22,6)	6 (17,0)	–	–	0,528	0,106	–	–	<0,001	0,281		
4	24 (77,4)	25 (83,0)	–	–								
V <sub>ср.</sub> , см/с / V <sub>mean</sub> , cm/s	–	–	66±12	79±15	–	<0,001	70 [64; 79]	79 [71; 94]	–	0,017		
P <sub>ср.</sub> , мм рт. ст. / P <sub>mean</sub> , mm Hg	–	–	2,39±0,62	3,34±1,01	–	<0,001	2,3 [2,05; 2,85]	3,70 [3,0; 4,40]	–	<0,001		

Примечание: Me – медиана; Q25 – нижний квартиль; Q75 – верхний квартиль; ДЛА – давление в легочной артерии; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МК – митральный клапан; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; Ср. ДЛА – среднее давление легочной артерии; ФВ – фракция выброса; ERO – эффективная площадь регургитационного отверстия.

Note: Me – median; Q25 – lower quartile; Q75 – upper quartile; EDD – end-diastolic dimension; EDV – end-diastolic volume; EF – ejection fraction; ERO – effective area of the regurgitation opening; ESD – end-systolic dimension; ESV – end-systolic volume; LA – left atrium; LV – left ventricular; MV – mitral valve; PAP – pulmonary artery pressure; RA – right atrium; RV – right ventricular.

В соответствии со снижением степени митральной регургитации при сохраненной ФВ ЛЖ наблюдалось значительное улучшение клинической симптоматики, характерное для большинства обследованных больных с I или II функциональным классом по NYHA на момент выписки, без различий между группами ( $p = 0,133$ ).

Частота повторных вмешательств в течение 30 дней составила 6,5% в группе RIGID и 0% в группе NeoRing ( $p = 0,492$ ). Причиной двух случаев реоперации в группе RIGID являлось прорезывание швов через фиброзное кольцо МК в раннем послеоперационном периоде. Исходы через 30 дней показали сопоставимые показатели зарегистрированных имплант-связанных осложнений в обеих группах (табл. 4).

В течение 30 дней после операции в группе RIGID зарегистрировано два летальных исхода. В одном случае вследствие потребности повторного оперативного вмешательства по поводу дисфункции импланта и рецидива выраженной МН в послеоперационном периоде развился синдром полиорганной недостаточности, прогрессирование которого и стало непосредственной причиной смерти. Во втором случае ранний послеоперационный период осложнился инфарктом миокарда, обусловленным перегибом огибающей ар-

терии (ОА) вследствие редукции фиброзного кольца МК ригидным опорным кольцом. Выполнена имплантация стента в средний сегмент ОА с восстановлением кровотока по ОА. На третьи сутки послеоперационного периода у данного пациента определена клиническая картина тяжелого течения SARS-CoV-2, а на 15-е сутки вследствие прогрессирования дыхательной недостаточности наступила биологическая смерть. В среднесрочном периоде наблюдения в обеих группах случаев летального исхода и имплант-связанных осложнений не зарегистрировано.

В ходе исследования проведен анализ достижения комбинированной первичной конечной точки в зависимости от имплантируемого устройства. Шансы ее достижения по суммируемым критериям (рецидив митральной регургитации  $\geq 2$  степени, МАССЕ, впервые зарегистрированные нарушения ритма, реоперации) в группе RIGID были выше в 3,067 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% доверительный интервал (ДИ) 1,053–8,934,  $p = 0,037$ ; табл. 5).

С помощью ROC-анализа выявлены пороговые значения для факторов, оказывающих статистически значимое влияние на достижение комбинированной конечной точки. В последующем определены

**Таблица 4.** Зарегистрированные имплант-связанные осложнения в госпитальном периоде  
**Table 4.** Reported implant-related complications in the hospital period

Осложнение / Complication	NeoRing, n = 31	RIGID, n = 31	p
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction, n (%)	0 (0,0)	1 (3,2)	0,982
Нарушение кровотока по огибающей артерии / Lesion of blood flow in the circumflex artery, n (%)	0 (0,0)	1 (3,2)	0,982
Переднесистолическое движение передней створки митрального клапана / Septal anterior motion, n (%)	0 (0,0)	1 (3,2)	0,982
Имплантация постоянного электрокардиостимулятора / Implantation of a permanent pacemaker, n (%)	4 (12,9)	3 (9,7)	0,871
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute cerebrovascular accident, n (%)	2 (6,5)	3 (9,7)	0,895
Отрыв опорного кольца / Separation of the support ring, n (%)	0 (0,0)	2 (6,5)	0,492
Реоперация в связи с дисфункцией / Reoperation due to dysfunction, n (%)	0 (0,0)	2 (6,5)	0,492

**Таблица 5.** Анализ частоты достижения комбинированной конечной точки в сравниваемых группах  
**Table 5.** Analysis of the frequency of reaching the combined endpoint in the compared groups

Осложнение / Complication	NeoRing, n = 31	RIGID, n = 31	p
Достижение комбинированной конечной точки / Reaching the combined endpoint, n (%)	8 (25,8)	16 (51,6)	0,037
Частота достижения первичных конечных точек / Frequency of reaching primary endpoints			
Рецидив МН $\geq 2$ степени / Recurrent MR $\geq 2$ degree, n (%)	2 (6,5)	7 (22,6)	0,147
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction, n (%)	0 (0,0)	1 (3,2)	0,982
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute cerebrovascular accident, n (%)	2 (6,5)	3 (9,7)	0,895
Смерть от всех причин / Death from all causes, n (%)	0 (0,0)	2 (6,5)	0,492
Реоперации / Reoperations, n (%)	0 (0,0)	2 (6,5)	0,492
Впервые зарегистрированная фибрилляция предсердий / First time registered atrial fibrillation, n (%)	4 (12,9)	11 (35,5)	0,073

**Примечание:** МН – митральная недостаточность.  
**Note:** MR – mitral regurgitation.

отношения шансов (ОШ) для статистически значимых качественных параметров и выявленных пороговых значений показателей, значимо влияющих на достижение комбинированной конечной точки. Данные проведенного анализа представлены в табл. 6.

Предиктором возврата МН  $\geq 2$  степени при проведении однофакторного анализа стала резидуальная МН (ОШ 98,000, 95% ДИ 9,677–992,495;  $p < 0,001$ ). Предикторами смены синусового ритма на фибрилляцию предсердий в среднесрочном периоде наблюдения были линейный размер левого предсердия  $> 5,5$  см ( $0,887 \pm 0,058$  с 95% ДИ 0,773–1,000;  $p < 0,001$ ), наличие среднего трансмитрального диастолического градиента  $> 3,600$  мм рт. ст. ( $0,861 \pm 0,064$  с 95% ДИ 0,736–0,987;  $p < 0,001$ ). В среднесрочном периоде наблюдения (12 мес.) имплантация того или иного кольца не показала значимого влияния на возникновение тромбеморрагических осложнений, послеоперационных значимых кровотечений, потребности в имплантации постоянного электрокардиостимулятора. В группе RIGID чаще отмечена смена синусового ритма на фибрилляцию предсердий в послеоперационном периоде (11 случаев против 4 в группе NeoRing), при этом учитывали только тех пациентов, которые имели исходный дооперационный синусовый ритм без регистрации нарушений ритма в анамнезе, однако эти результаты не были статистически значимыми ( $p = 0,073$ ).

## Обсуждение

Реконструкция МК признана «золотым стандартом» коррекции МН II типа по классификации A. Carpentier [12, 13]. Обязательным компонентом реконструкции является восстановление размера и формы (resizing, reshaping) фиброзного кольца клапана при помощи опорных колец. В представленном исследовании проведено сравнение жестких (RIGID) и полужестких (NeoRing) колец. Последнее до настоящего времени не были исследованы.

При сопоставимых линейных и объемных эхокардиографических показателях отделов сердца в раннем послеоперационном периоде в обеих группах только у пациентов с NeoRing отмечена продолжающаяся положительная динамика обратного ремоделирования камер сердца в среднесрочном пе-

риоде. Это согласуется с данными ретроспективного исследования V.T. Panicker с соавт., посвященного сравнению отдаленных результатов аннулопластики МК гибкими и жесткими кольцами у 112 пациентов. В работе не выявлено различий между группами в отдаленной выживаемости, но отмечена тенденция более явного ремоделирования ЛЖ в группе больных, перенесших аннулопластику гибким устройством. При исходных показателях конечного диастолического диаметра ЛЖ 59,1 мм в группе с гибким кольцом и 56,76 мм в группе с жестким кольцом до операции среднее значение регресса конечного диастолического диаметра через 5 лет составило  $4,5 \pm 6,09$  и  $3,2 \pm 7,17$  мм соответственно, хотя эти значения и не были статистически значимыми [14].

В настоящем исследовании зарегистрировано два случая острого отрыва протезного кольца вследствие прорезывания швов через фиброзное кольцо МК в группе с жестким кольцом RIGID. В систематическом обзоре A. Arjomandi Rad и коллег проанализировано 7 709 случаев аннулопластики МК различными типами опорных колец, в результате которых выявлена более высокая частота расхождения швов при использовании жестких колец [15]. Однако проблема отрыва многофакторная и зависит не только от жесткости опорного кольца. В различных исследованиях отмечено влияние генеза МН, структуры тканей, возраста и физиологии пациента, наличия сахарного диабета. Данная тематика требует масштабных рандомизированных клинических исследований для оценки влияния факторов риска на развитие несостоятельности кольца, а также разработки рекомендаций по лечению данной категории больных.

А.В. Богачев-Прокофьев с соавт. показали, что к предикторам возврата МН относятся резидуальная МН, ишемическая болезнь сердца и расчетное систолическое давление в легочной артерии [16].

В нашей работе независимым предиктором возврата МН в среднесрочном периоде наблюдения являлась резидуальная МН в раннем послеоперационном периоде, что подтверждает данные исследователей из Новосибирска. Продемонстрирован удовлетворительный эффект снижения МН при имплантации обоих устройств и не получено статистически

**Таблица 6.** Однофакторный анализ для ряда факторов, влияющих на достижение комбинированной конечной точки  
**Table 6.** Univariate analysis for a range of factors influencing the achievement of the combined endpoint

Показатель / Index	ОШ / OR	95% ДИ / CI	p
Этиология МН болезнь Барлоу / Etiology of MR Barlow's disease	4,250	1,114–16,219	0,046
Линейный размер ЛП $> 5,2$ см / Linear dimension of the LA $> 5.2$ cm	7,667	2,185–26,899	$< 0,001$
Резидуальная МН 1-й степени / Residual MR 1 degree	7,000	1,659–29,540	0,007
Средний трансмитральный градиент $> 3,5$ мм рт. ст. / Mean transmitral gradient $> 3.5$ mmHg	21,273	4,149–109,082	$< 0,001$
Тип кольца RIGID / RIGID ring type	3,067	1,053–8,934	0,037

**Примечание:** ДИ – доверительный интервал; ЛП – левое предсердие; МН – митральная недостаточность; ОШ – отношение шансов.

**Note:** CI – confidence interval; LA – left atrium; MR – mitral regurgitation; OR – Odds ratio.

значимого различия по возвратной МН в среднесрочном периоде. Кроме того, имплантация полужесткого кольца NeoRing сопровождалась более низкими показателями трансмитрального диастолического градиента и продолжающейся динамикой обратного ремоделирования камер сердца в сравнении с группой RIGID.

М. Vargagna и коллеги описали 10 случаев (0,15%) острого нарушения кровотока по ОА в послеоперационном периоде при 6 501 вмешательстве на МК, продемонстрировав важность типа коронарного кровотока на этапе дооперационной подготовки, рекомендовав щадящие реконструктивные техники и отказ от жестких колец в пользу полужестких и гибких. Также в этом исследовании предложен алгоритм действий при выявлении нарушения кровотока по ОА. Если повреждение ОА обнаружено во время операции, может быть осуществимо немедленное изменение положения кольца или клапана путем снятия швов и репозиционирования или, в качестве альтернативы, выполнение коронарного шунтирования. При выявлении нарушения кровотока в ОА в раннем послеоперационном периоде чрескожное коронарное вмешательство может быть допустимым вариантом, при котором на коронарной ангиограмме наблюдается перегиб ОА. И наоборот, в случаях окклюзии ОА в результате полной внешней обструкции предпочтительнее экстренное коронарное шунтирование [17]. В нашем случае в раннем послеоперационном периоде после определения типа поражения ОА по данным коронарной ангиограммы в виде частичного перегиба артерии в среднем сегменте удалось успешно восстановить кровоток посредством чрескожного коронарного вмешательства.

#### Информация об авторах

*Двадцатов Иван Викторович*, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2243-1621

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

*Кузьмина Ольга Константиновна*, кандидат медицинских наук младший 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** 0000-0002-0154-323X

*Барбараш Леонид Семенович*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

#### Ограничения исследования

Основными ограничениями исследования являются непродолжительный срок наблюдения и небольшой объем выборки. В перспективе необходимы оценка результатов через 5 и более лет и увеличение числа включенных в исследование пациентов.

#### Заключение

Аннулопластика МК жесткими и полужесткими опорными кольцами не показала существенных различий в отдаленной выживаемости реципиентов и рецидиве МН. С учетом статистически значимой разницы в комбинированной конечной точке, более низких госпитальных и отдаленных показателей трансмитрального диастолического градиента, а также риска компрометации кровотока по ОА можно заключить, что клапаносохраняющая пластика МК полужесткими кольцами типа NeoRing при дисплазии соединительной ткани является предпочтительным вариантом.

#### Конфликт интересов

И.В. Двадцатов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Евтушенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.К. Кузьмина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

#### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

#### Author Information Form

*Dvadtsatov Ivan V.*, cardiovascular surgeon, Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2243-1621

*Evtushenko Aleksei V.*, PhD, Head of the Laboratory of Heart Defects, the Department of Heart and Vascular Surgery, Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8475-4667

*Kuzmina Olga K.*, PhD, junior researcher at the Laboratory of Heart Defects, the Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0154-323X

*Barbarash Leonid S.*, Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Chief Researcher at the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

## Вклад авторов в статью

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

*ЕАВ* – интерпретация данных исследований, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*КОК* – интерпретация данных исследований, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*БЛС* – интерпретация данных исследований, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

## Author Contribution Statement

*DIV* – data analysis and interpretation, 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

*KOK* – 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 / REFERENCES

1. Yadgir S., Johnson C.O., Aboyans V., Adebayo O.M., Adedoyin R.A., Afarideh M., Alahdab F., Alashi A., Alipour V., Arabloo J. et al.; Global Burden of Disease Study 2017 Nonrheumatic Valve Disease Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017. *Circulation*. 2020;141(21):1670–1680. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391.
2. Carpentier A. F., Adams D. H., Filsoufi F., Williams M. Carpentier's reconstructive valve surgery: from valve analysis to valve reconstruction. Missouri: Saunders Elsevier; 2010. 354 p.
3. Delling F.N., Rong J., Larson M.G., Lehman B., Fuller D., Osypiuk E., Stantchev P., Hackman B., Manning W.J., Benjamin E.J., Levine R.A., Vasan R.S. Evolution of Mitral Valve Prolapse: Insights from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2016;133(17):1688–95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020621.
4. Silaschi M., Chaubey S., Aldalati O., Khan H., Uzzaman M.M., Singh M., Baghai M., Deshpande R., Wendler O. Is Mitral Valve Repair Superior to Mitral Valve Replacement in Elderly Patients? Comparison of Short- and Long-Term Outcomes in a Propensity-Matched Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8):e003605. doi: 10.1161/JAHA.116.003605.
5. Skov S.N., Røpcke D.M., Tjørnild M.J., Ilkjær C., Rasmussen J., Nygaard H., Jensen M.O., Nielsen S.L. The effect of different mitral annuloplasty rings on valve geometry and annular stress distribution†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 May 1;24(5):683–690. doi: 10.1093/icvts/ivx004.
6. Khamooshian A., Buijsroge M.P., de Heer F., Gründeman P.F. Mitral valve annuloplasty rings: review of literature and comparison of functional outcome and ventricular dimensions. *Innovations (Phila)*. 2014;9(6):399–415. doi: 10.1177/155698451400900603.
7. Wan S., Lee A.P., Jin C.N., Wong R.H., Chan H.H., Ng C.S., Wan I.Y., Underwood M.J. The choice of mitral annuloplastic ring-beyond "surgeon's preference". *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(3):261–5. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.01.05.
8. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., Jung B., Lancellotti P., Lansac E., Rodriguez Muñoz D., Rosenhek R., Sjögren J., Tornos Mas P., Vahanian A., Walther T., Wendler O., Windecker S., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739–2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
9. Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A., Popescu B.A., Edvardsen T., Pierard L.A., Badano L., Zamorano J.L.; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J*. 2013;14(7):611–44. doi: 10.1093/ehjci/jet105.
10. Akins C.W., Miller D.C., Turina M.I., Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., Grunkemeier G.L., Takkenberg J.J., David T.E., Butchart E.G., Adams D.H., Shahian D.M., Hagl S., Mayer J.E., Lytle B.W.; STS; AATS; EACTS. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1490–5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.12.082.
11. Anyanwu A.C., Adams D.H. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Summer;19(2):90–6. doi: 10.1053/j.semctvs.2007.04.002.
12. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Gentile F., Jneid H., Krieger E.V., Mack M., McLeod C., O'Gara P.T., Rigolin V.H., Sundt T.M. 3rd, Thompson A., Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35–e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932.
13. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J., Capodanno D., Conradi L., De Bonis M., De Paulis R., Delgado V., Freemantle N., Gilard M., Haugaa K.H., Jeppsson A., Jüni P., Pierard L., Prendergast B.D., Sádaba J.R., Tribouilloy C., Wojakowski W.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561–632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
14. Panicker V.T., Sreekantan R., Kotera S.S. Flexible or rigid ring in mitral annuloplasty-do the results differ? *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;36(6):566–571. doi: 10.1007/s12055-020-01019-7.
15. Arjomandi Rad A., Naruka V., Vardanyan R., Viviano A., Salmasi M.Y., Magouliotis D., Kendall S., Casula R., Athanasiou T. Mitral and tricuspid annuloplasty ring dehiscence: a systematic review with pooled analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;60(4):801–810. doi: 10.1093/ejcts/ezab178.
16. Bogachev-Prokophiev A.V., Afanasyev A.V., Zheleznev S.I., Nazarov V.M., Sharifulin R.M., Karaskov A.M. Mid-term results of mitral valve repair using flexible bands versus complete rings in patients with degenerative mitral valve disease: a prospective, randomized study. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):113. doi: 10.1186/s13019-017-0679-0.
17. Bargagna M., Trumello C., Sala A., Blasio A., Castiglioni A., Alfieri O., De Bonis M. Left Circumflex Artery Injury After Mitral Valve Surgery: An Algorithm Management Proposal. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(3):899–904. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.160.

**Для цитирования:** Двадцатов И.В., Евтушенко А.В., Кузьмина О.К., Барбараш Л.С. Сравнительный анализ среднесрочных результатов коррекции митральной недостаточности с применением опорных колец NeoRing и RIGID: проспективное рандомизированное исследование. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4): 62–71. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-62-71

**To cite:** Dvadtatov I.V., Evtushenko A.V., Kuzmina O.K., Barbarash L.S. Comparative analysis of mid-term outcomes of Rigid and NeoRing support rings in mitral regurgitation surgery: a prospective randomized trial. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4): 62–71. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-62-71



УДК 614.2

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-72-78

## АКТУАЛИЗАЦИЯ ПОРЯДКОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ БОЛЕЗНЯХ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Д.О. Рошин, О.Ю. Александрова

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

### Основные положения

- Актуализация порядков оказания медицинской помощи влияет на качество и безопасность пациентов. Проанализированы действующие требования и результаты госконтроля. Сформированы гипотезы для экспертной проработки при актуализации нормативных правовых актов.

<b>Цель</b>	Анализ порядков оказания медицинской помощи для дальнейшего поиска механизмов их актуализации.
<b>Материалы и методы</b>	Анализ действующих порядков оказания медицинской помощи, применяемых взрослому населению, страдающему болезнями системы кровообращения (БСК); анализ 1 319 результатов контрольно-надзорных мероприятий за 2015–2019 гг. при проведении государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности, в рамках которого выявлены нарушения положений порядков оказания медицинской помощи при БСК.
<b>Результаты</b>	Порядки оказания медицинской помощи, применяемые пациентам с БСК, содержат 983 положения. 768 (78,13%) из них относятся к стандартам оснащения. Из оставшихся 215 положений, исключая позиции стандарта оснащения, 130 (60,46%) соответствуют критериям обязательных требований, 63 (29,30%) положения являются уникальными (не дублируются в других нормативных правовых актах). Из 1 319 проверок Росздравнадзора (2015–2019 гг.) 190 случаев содержали нарушения порядков, применяемых при БСК. Из 308 случаев выявления нарушений 206 (66,88%) относились к отсутствию определенных позиций, предусмотренных стандартом оснащения. При этом 93,14% всех нарушений, не связанных со стандартом оснащений, относились всего к 7 пунктам приказа Минздрава России № 918н. Выделение повторяющихся нарушений позволило установить, что в рамках контроля исполнения предписаний ни разу не устранялись нарушения, связанные с отсутствием в медицинских организациях двух позиций стандарта оснащения.
<b>Заключение</b>	Порядки оказания медицинской помощи, применяемые при БСК, содержат относительно небольшое число обязательных требований (в сравнении с общим количеством положений, содержащихся в порядках). Выявление нарушений одних и тех же положений нормативного акта множеством медицинских организаций создает предпосылки для рассмотрения их вклада в качество и безопасность медицинских услуг. Анализ результатов государственного контроля позволил выработать гипотезы, которые могут быть оценены экспертами, участвующими в актуализации порядков оказания медицинской помощи, в качестве «входных» данных. Наличие подобного материала, запускающего процесс внесения изменений либо мотивированного отказа от их внесения в нормативные акты, позволит систематизировать данную работу.
<b>Ключевые слова</b>	Порядок оказания медицинской помощи • Кардиология • Нормативное регулирование • Рентгенэндоваскулярное вмешательство • Сосудистый центр • Первичное сосудистое отделение

Поступила в редакцию: 17.07.2022; поступила после доработки: 26.08.2022; принята к печати: 20.09.2022

Для корреспонденции: Денис Олегович Рошин, 915212@list.ru; адрес: ул. Воронцово поле, 12, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 105064

Corresponding author: Denis O. Roshchin, 915212@list.ru; address: 12, Vorontsovo pole str., b. 1, Moscow, Russian Federation, 105064

## UPDATING THE PROCEDURES FOR PROVIDING MEDICAL CARE SERVICES TO PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

D.O. Roshchin, O.Yu. Aleksandrova

Federal State Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute of Public Health", 12-1, Vorontsovo Pole St., Moscow, Russian Federation, 105064

### Highlights

- The process of updating the procedures for providing medical care services affects the quality and safety of patients. The current requirements and the results of public health surveillance are analyzed. Hypotheses have been formed for expert analysis in case of update of regulatory and administrative laws.

<b>Aim</b>	To analyze the procedures for providing medical care services to further search for appropriate updating mechanisms.
<b>Methods</b>	The study focuses on the analysis of the current procedures for provision of medical care services to the adult population suffering from cardiovascular diseases, and the analysis of 1319 reports published by governmental organizations during public healthcare surveillance for the period from 2015 to 2019 which revealed violations of the procedures for provision of medical care services to patients with cardiovascular diseases.
<b>Results</b>	The procedures for providing medical care services to patients with cardiovascular diseases contain 983 provisions. 768 (78.13%) of them are equipment standards. Out of the remaining 215 provisions, excluding the equipment standards, 130 (60.46%) meet the criteria for mandatory requirements, and 63 provisions (29.30%) are unique (i.e., not duplicated in other legal acts). Of the 1319 inspections conducted by Roszdravnadzor (Federal Service for Surveillance in Healthcare) in 2015-2019, 190 cases contained violations of the procedures for providing medical care services to cardiac patients. Of the 308 cases of detected violations, 206 (66.88%) were due to the absence of certain items provided for by the equipment standard. At the same time, 93.14% of all violations that were not associated with the equipment standards, occurred due to violation of 7 provisions of the Order of the Ministry of Healthcare of Russian Federation No. 918n. Identification of pattern of these violations revealed that issues related to the absence of two regulations of the equipment standard in medical organizations have never been addressed.
<b>Conclusion</b>	The procedures for provision of medical care services to patients with cardiovascular diseases contain a relatively small number of mandatory requirements (compared to the total number of provisions contained in the procedures). Identification of the same type of violations of the regulatory act committed by numerous medical organizations indicates necessity to further assess their real contribution to the quality and safety of healthcare. The analysis of the reports published by governmental organizations made it possible to develop hypotheses that can be analyzed as "input" data by experts who participate in the process of updating the procedures for providing medical care services. The existence of data that could initiate the process of updating the procedures (or the process of rejecting the amendments) will assist in systematization of this work.
<b>Keywords</b>	Provision of medical care services • Cardiology • Regulatory policy • Endovascular intervention • Vascular center • Primary vascular department

Received: 17.07.2022; received in revised form: 26.08.2022; accepted: 20.09.2022

### Список сокращений

БСК – болезни системы кровообращения

### Введение

Федеральное законодательство определяет порядок оказания медицинской помощи в качестве

основных документов, в которых введены требования к осуществлению медицинской деятельности по профилям медицинской помощи (также по группам

заболеваний или состояний)<sup>1</sup>. Их применение обуславливает качество и безопасность оказываемых медицинских услуг<sup>2</sup>; порядки включают этапы оказания медицинской помощи, правила ее организации, стандарты оснащения, рекомендуемые штатные нормативы, а также любые иные положения<sup>3</sup>.

Первоначальный процесс разработки порядка оказания медицинской помощи, как правило, включает систематизацию требований уже имеющихся нормативных актов (действие которых в дальнейшем будет отменено); каждая позиция подвергается детальному анализу с целью создания проекта порядка оказания медицинской помощи [1]. Однако не разработаны методологические основы указанного анализа – каким критериям должно отвечать предлагаемое положение (часть, пункт, подпункт), чтобы быть принятым.

Многие авторы критикуют принятые порядки оказания медицинской помощи, ставя под сомнение обоснованность наличия в стандартах оснащения различных позиций, применение которых не является, по их мнению, необходимым. При этом детально рассматривается финансовая составляющая вопроса (простой дорогостоящего оборудования, отсутствие финансов на закупку), но не влияние на качество оказываемой услуги [2]. Эксперты-клиницисты в процессе обсуждения требований к актуализации действующих порядков используют такие слова, как «указать», «уточнить», «дополнить» [3], при этом общепринятая модель обоснования требований, как указано выше, отсутствует. В значительном числе случаев определяющим фактором служит авторитет эксперта, предлагающего такие изменения. Период действия порядков оказания медицинской помощи не ограничен, а актуализация документов происходит при наступлении негативных последствий оказания медицинской помощи (например, ужесточение требований в новом порядке по пластической хирургии после множества смертей пациенток [4]).

Несоблюдение порядков оказания медицинской помощи, в частности лицензионных требований, является административным правонарушением [5]. Наказание за совершение данного правонарушения включает в том числе конфискацию предметов (например, медицинского оборудования) и приостановление деятельности организации (подразделения). Важным обстоятельством, подлежащим установлению в рамках расследования уголовного дела [6], в том числе по ст. 238 УК РФ (оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности), является наличие нарушения нормативного акта, при этом статья относится к классу имеющих формальный состав, т. е. для квалификации необязательно наступление негативных последствий в виде вреда здоровью или

смерти пациента, достаточно лишь факта нарушения.

**Цель исследования** – анализ порядков оказания медицинской помощи для дальнейшего поиска механизмов их актуализации.

Первая задача включает оценку существующих порядков оказания медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения (БСК). Вторая задача – формирование гипотез о необходимых изменениях, основанных на результатах контроля качества и безопасности медицинской деятельности.

## Материалы и методы

Проведен анализ действующих порядков оказания медицинской помощи, применяемых взрослому населению, страдающему БСК, на предмет классификации положений с целью определения обязательных, содержащих диспозицию, которая подлежит контролю, и уникальных, то есть новых, требований (подробнее о применяемых терминах ниже).

Для исследования выбраны БСК, так как именно вклад данных заболеваний лидирует в статистике смертности, заболеваемости и инвалидизации<sup>4</sup>.

Проанализировано 1 319 результатов контрольно-надзорных мероприятий за 2015–2019 гг. при проведении государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности, в рамках которого выявлены нарушения положения порядков оказания медицинской помощи, применяемых при БСК.

**Используемые понятия.** Термином «обязательное требование» обозначено положение нормативного акта, вступившего в законную силу (для федеральных нормативных актов, в том числе порядков оказания медицинской помощи – регистрация в Минздраве и Минюсте России с получением даты и номера, официальная публикация текста документа).

Термином «обязательное требование» в законодательстве обозначено положение нормативного акта, вступившего в законную силу, подлежащего обязательному исполнению и проверке в рамках контроля. Чтобы соответствовать данному термину акта, необходимо как быть принятым с полным соблюдением установленной процедуры (регистрация в органе юстиции, вседоступная публикация и др.), так и не иметь последующих решений, согласно которым не утративший нормативную силу акт не подлежит более контролю (такие решения, например, принимали Госдума в отношении актов СССР и РСФСР, Правительство РФ по большому перечню актов, так называемый белый список).

Федеральным законом от 31.07.2020 № 247-ФЗ «Об обязательных требованиях в Российской Федерации» и Федеральным законом от 31.07.2020 № 248-ФЗ «О государственном контроле (надзоре)

<sup>1</sup> Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ.

<sup>2</sup> Там же, п. 4, ст. 10.

<sup>3</sup> Там же, ч. 2, ст. 37.

<sup>4</sup> Федеральная служба государственной статистики, раздел «Здравоохранение»: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>

и муниципальном контроле в Российской Федерации» дано определение, в котором ключевая роль в определении обязательного требования отведена возможности контроля его соблюдения. Другими словами, это возможность получить санкцию (предписание, штраф и др.) за неисполнение требования. Необходимо отметить, что процедура принятия обязательного требования, включающая различные предусмотренные законом этапы (экономическая обоснованность, публичные слушания и др.), не применима для порядков оказания медицинской помощи, так как они являются исключением. Это не влияет на правовые последствия их принятия (они обязательны для исполнения).

Существует ряд требований, которые содержатся в иных нормативных актах (не являющихся порядками оказания медицинской помощи). В связи с этим в рамках настоящей статьи авторы вводят понятие «уникальное требование». Если какое-то положение встречается единожды, оно уникальное. Если требование, установленное в порядке оказания медицинской помощи, ранее зафиксировано в ином нормативном правовом акте, то, являясь обязательным, оно не уникальное (при его несоблюдении нарушены сразу две или более нормы, хотя состав нарушения один).

Пример уникального требования – госпитализация пациента с инфарктом миокарда в первичное сосудистое отделение или сосудистый центр (введено порядком). Пример неуникального требования – соответствие врача-специалиста квалификационным требованиям к уровню образования (содержится и в порядке оказания медицинской помощи, и в утвержденных Минздравом России квалификационных требованиях).

В статье проведен анализ положений приказов Минздрава России: от 15.11.2012 № 918н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями»; от 20.06.2013 № 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи»; от 31.05.2019 № 345н (рег. № Минтруда России 372н) «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья»; от 05.05.2016 № 279н «Об утверждении Порядка организации санаторно-курортного лечения» в действующих редакциях с целью систематизации положений и выявления количества обязательных и уникальных требований (далее по тексту указанные приказы упоминаются с указанием только номера). Также отдель-

но выделены позиции стандарта оснащения, так как их число зачастую значительно превалирует. Разделение на виды и условия осуществлено в соответствии с ФЗ № 323-ФЗ<sup>1</sup>. Данную же классификацию применяют для целей лицензирования медицинской деятельности<sup>5</sup>. Необходимо отметить, что порядки не всегда тождественны одному виду работ/услуг в рамках медицинской деятельности<sup>6</sup>; к примеру, порядок, анализируемый в настоящей статье, включает оказание медицинской помощи в рамках «кардиологии», «рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения», «анестезиологии и реаниматологии».

## Результаты

Порядки оказания медицинской помощи, применяемые пациентам с БСК, содержат 983 положения – пункты, подпункты, позиции (табл. 1).

Из них 768 (78,13%) относятся к стандартам оснащения. Из оставшихся 215 положений, исключая позиции стандарта оснащения, 130 (60,46%) соответствуют критериям обязательных требований (могут подлежать контролю), 63 (29,30%) положения являются уникальными (не дублируются в других нормативных правовых актах).

Нами проанализированы результаты 1 319 контрольно-надзорных мероприятий за 2015–2019 гг., проведенных в рамках государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности в Москве и Московской области. Так как невозможно выделить в части случаев по описанию нарушения профиль пациента при оказании скорой медицинской помощи, паллиативной помощи и санаторно-курортных услуг, при анализе актов выкопировке подлежали нарушения приказа № 918н. Оценены выявленные нарушения и их частота (табл. 2).

Всего 190 проверок завершились выявлением нарушений. При этом в рамках одной проверки в среднем зафиксировано 3,6 нарушения. Отсутствие необходимого оснащения считалось одним нарушением даже в случаях, когда отсутствовало сразу несколько позиций.

Из 308 случаев нарушений 206 (66,88%) относились к отсутствию определенных позиций, предусмотренных стандартом оснащения. При этом 93,14% всех нарушений, не связанных со стандартом оснащений, относились всего к 7 пунктам приказа № 918н (см. табл. 2). Выделение повторяющихся нарушений позволило установить, что в рамках контроля исполнения предписаний ни разу не устранялись нарушения, связанные с отсутствием в медицинских организациях двух позиций стандарта оснащения: ядерно-магнитного резонансного томографа и аппарата искусственного кровообращения.

<sup>5</sup> Приказ Минздрава России от 11.03.2013 № 121н «Об утверждении Требований к организации и выполнению работ (услуг) при оказании первичной медико-санитарной, специализированной (в том числе высокотехнологичной), скорой (в том числе скорой специализированной), паллиативной медицинской помощи, оказании медицинской помощи при санаторно-курортном лечении, при проведении медицинских экспертиз, медицинских осмотров, медицинских освидетельствований и санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в рамках оказания медицинской помощи, при трансплантации (пересадке) органов и (или) тканей, обращении донорской крови и (или) ее компонентов в медицинских целях».

<sup>6</sup> Постановление Правительства Российской Федерации от 16.04.2012 № 291 «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково»)».

**Таблица 1.** Число обязательных требований в порядках оказания медицинской помощи взрослому населению при болезнях системы кровообращения  
**Table 1.** The number of mandatory requirements in the procedures of providing medical care service to adults with cardiovascular diseases

Вид / Type	Условия / Conditions	Положения (кроме позиций стандарта оснащения) / Regulations (except equipment standard items)			Позиции оснащения / Equipment standard items
		Всего / Total	Обязательные / Mandatory	Уникальные / Unique	
Относящиеся ко всем видам и условиям / Related to all types and conditions*		46	28	7	48
Первичная специализированная / Primary specialized*	амбулаторно / outpatient	6	3	1	22
Специализированная / Specialized*	дневной стационар / day hospital	12	6	2	27
Высокотехнологическая / High-tech medical care*	стационар / in-patients	17	11	7	40
Скорая помощь / First-aid**	вне медицинской организации / outside the medical organization	4	3	2	68
	амбулаторно / outpatient	0	0	0	0
	стационар / in-patient	8	5	1	404
Паллиативная / Palliative***	относится ко всем условиям / applies to all conditions	39	28	22	0
	амбулаторно / outpatient	11	7	3	26
	стационар / in-patients	38	21	9	64
Санаторно-курортная / Sanatorium****		34	18	9	69

**Примечание:** произведено сложение числа требований в случаях, когда в рамках одного вида и одних условий предусмотрено несколько вариантов на выбор (например, при наличии отделения или диспансера); \* приказ № 918н; \*\* приказ № 388н; \*\*\* приказ № 345н; \*\*\*\* приказ № 279н.

**Note:** the number of requirements was added in cases where within the same type and conditions there are several options to choose from (for example, in the case of a department or dispensary); \* order No 918n; \*\* order No 388n; \*\*\* order No 345n; \*\*\*\* order No 279n.

**Таблица 2.** Положения приказа № 918н, нарушение которых выявлено в ходе проверок в рамках государственного контроля  
**Table 2.** Provisions of Order No. 918n, violations of which were revealed during inspections within the framework of federal surveillance

Положение приказа № 918н / Regulations of Order No. 918n	Описание кратко / Brief description	Количество / Quantity
п. 23, п. 32 Порядка / p. 23, p. 32 of the Order	Маршрутизация не в сосудистый центр / Routing to non-vascular center	48
п. 24 Порядка / p. 24 of the Order	Не выполнена операция с применением рентгенэндоваскулярных методов / Endovascular surgery procedure was not performed	2
п. 26 Порядка / p. 26 of the Order	Пациент не направлен на плановую высокотехнологическую медицинскую помощь / The patient is not referred to a planned high-tech health care	3
п. 29 Порядка / p. 29 of the Order	Пациент не направлен на медицинскую реабилитацию или санаторно-курортное лечение / The patient is not referred to medical rehabilitation or sanatorium	11
п. 3 Приложения № 11 / p. 3 of Appendix No. 11	Отсутствие круглосуточной лаборатории / Lack of a 24 hours laboratory services	5
п. 2 Приложения № 11, п. 3 Приложения № 14 / p. 2 of Appendix No. 11, Clause 3 of Appendix No. 14	Отделение или центр не выделено в качестве отдельного структурного подразделения / The department or center is not defined as a separate structural unit	26
Стандарт оснащения / Equipment standard	Отсутствие позиции, указанной в стандарте оснащения / Lack of an item specified in the equipment standard	206
Нарушение иных положений / Violation of other provisions	–	7

## Обсуждение

Федеральным законом от 31.07.2020 № 247-ФЗ «Об обязательных требованиях в Российской Федерации» предпринята серьезная попытка систематизации подходов, обуславливающих введение новых требований. Закреплены принципы установления и оценки применения обязательных требований: законность, обоснованность, правовая определенность и системность, открытость и предсказуемость, исполнимость. Порядки оказания медицинской помощи являются исключением, к ним не применяется данная процедура. Тем не менее очевидно, что должны действовать применяемые федеральными органами исполнительной власти правила, идеологически соответствующие принципам, заложенным в вышеупомянутом федеральном законе.

Положениями приказа Минздрава России от 15.11.2012 № 918н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» не охвачены скорая, паллиативная и санаторно-курортная виды медицинской помощи, при этом представлены отдельные порядки оказания медицинской помощи по ним, которые применимы в том числе для лиц, страдающих БСК. Однако в указанных порядках отсутствуют специфические требования для кардиологических больных.

На примере системного анализа порядков оказания медицинской помощи, применяемых пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, показано, что лишь небольшая часть положений в текущий момент содержит обязательные требования, которые однозначно предписывают действовать определенным образом. Еще меньшее их количество является уникальным, то есть не дублирует иные нормативные акты – таких чуть менее трети (29,30%).

Результаты государственного контроля подтверждают, что подавляющее число нарушений – отсутствие позиций стандарта оснащения (66,88%), а из остальных положений Порядка (приказ № 918н) почти половина относится к одному из них – нарушению маршрутизации пациента в сосудистый центр при наличии показаний (47,06%). Практически все нарушения за 5 лет относятся всего к 11 положениям.

Подобная картина свидетельствует о том, что порядки оказания медицинской помощи в большинстве своем содержат рекомендуемые и реферативные положения, из них лишь единичные включают четкую диспозицию и могут быть проконтролированы в теории. Практика показывает, что еще меньшее их число в действительности применяется при контроле. Исключение составляют позиции стандарта оснащения. Повторная выявляемость нарушений, при которой некоторые позиции фигурируют наиболее часто, и неустранение их медицинскими организациями (несмотря в том числе на административные санкции в виде штрафа на организацию и должностных лиц) свидетельствуют о необходимости оценки их вклада в безопасность и качество оказываемой медицинской помощи. При этом

механизма подобной верификации не сформировано, данный вопрос решается экспертным путем.

Проведенный анализ позволяет определить ряд гипотез, которые могут быть предложены экспертам для верификации вклада конкретных проектируемых (или подвергаемых повторному анализу) положений в качество и безопасность медицинской услуги:

- п. 23, 24, 26, 29 и 32 Порядка, п. 3 Приложения № 11, п. 2 Приложения № 11, п. 3 Приложения № 14 (приказ № 918н) являются наиболее часто выявляемыми, каждое данное положение во всех случаях оказания медицинской помощи влияет на качество и безопасность медицинских услуг;

- все пункты стандарта оснащения (в частности ядерно-магнитного резонансного томографа, аппарата искусственного кровообращения) необходимы во всех медицинских организациях, оказывающих соответствующие медицинские услуги, и их отсутствие может снижать качество и безопасность медицинских услуг.

Относительно стандарта оснащения возможно отметить, что применение большинства медицинских изделий не предусмотрено стандартами медицинской помощи с частотой 1,0, что открывает альтернативную возможность: предусмотреть маршрутизацию пациентов (изначальную либо в случае необходимости) в медицинские организации, обладающие таким оборудованием, не вводя требования о его наличии для всех без исключения провайдеров медицинской помощи по профилю.

Очевидно, что невозможно рассматривать нормативные акты отдельно от связанных обязательных требований в иных нормативных актах, поэтому в настоящей работе проанализировано сразу несколько порядков оказания медицинской помощи (объединенных тем, что они применимы к пациентам с заболеваниями БСК). Кроме того, перспективным видится наложение требований порядков на стандарты медицинской помощи и клинические рекомендации, что также будет формировать гипотезы для пересмотра отдельных требований.

## Заключение

Порядки оказания медицинской помощи, применяемые при БСК, содержат относительно небольшое число обязательных требований (в сравнении с общим количеством положений порядков). Выявление нарушений одних и тех же положений нормативного акта множеством медицинских организаций создает предпосылки для рассмотрения их вклада в качество и безопасность медицинских услуг. Порядки оказания медицинской помощи, являясь основным видом документов, содержащих обязательные требования, должны проходить верификацию с точки зрения вклада каждого положения (позиции стандарта оснащения и др.) в качество и безопасность медицинской помощи.

Анализ результатов государственного контроля позволил выработать гипотезы, которые могут быть оценены экспертами, участвующими в актуализации порядков оказания медицинской помощи, в качестве

«входных» данных. Наличие подобного материала, запускающего процесс внесения изменений либо мотивированного отказа от их внесения в нормативные акты, позволит систематизировать данную работу.

### Конфликт интересов

Д.О. Рошин заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Ю. Александрова заявляет об отсут-

ствии конфликта интересов.

### Финансирование

Государственное задание FGFR-2020-0417 (рег. № АААА-А19-119012190148-1) по теме «Организационно-экономические основы разработки системы управления качеством и эффективностью медицинской деятельности».

#### Информация об авторах

*Рошин Денис Олегович*, кандидат медицинских наук ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7151-1324

*Александрова Оксана Юрьевна*, доктор медицинских наук заместитель директора по научной работе и образованию федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7246-4109

#### Author Information Form

*Roshchin Denis O.*, PhD, Leading Researcher at the Federal State Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute of Public Health", Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7151-1324

*Aleksandrova Oksana Y.*, PhD, Deputy Director for Research and Education, Federal State Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute of Public Health", Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7246-4109

#### Вклад авторов в статью

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

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

#### Author Contribution Statement

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

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кошкина Е.А., Бабичева Л.П. Разработка нового порядка оказания медицинской помощи по профилю «наркология». *Наркология*. 2014;6(150):26-33.
2. Данилов Е.О. Порядок оказания медицинской помощи и проблемы их применения в стоматологии. *Институт стоматологии*. 2015;4(69):30-31.
3. Готье С.В., Хомяков С.М. Об актуализации порядка оказания медицинской помощи по профилю «трансплатация». *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016;S(18): 8-9.
4. Рошин Д.О., Плутницкий А.Н. Безопасность пациентов при оказании медицинской помощи по пластической хирур-

гии: порядок, введенный приказом 298н. *Health and Social Care Journal*. 2018;1(6): 20-25.

5. Куранов В.Г. Административная ответственность за несоблюдение порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи. *Медицинское право: теория и практика*. 2017; 2(6): 223-229.

6. Кузнецов С.В. Судебно-медицинская правовая экспертиза процесса оказания медицинской помощи: новация или комплексный подход к известному ранее? (приглашение к дискуссии). *Вестник академии Следственного комитета Российской Федерации*. 2019; 20(2): 100-110.

### REFERENCES

1. Koshkina E.A., Babicheva L.P. Razrabotka novogo poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilyu «narkologiya». *Narkologiya*. 2014; 6 (150): 26-33. (In Russian)
2. Danilov E.O. Poryadki okazaniya medicinskoj pomoshchi i problemy ih primeneniya v stomatologii. *Institut stomatologii*. 2015; 4 (69): 30-31. (In Russian)
3. Gautier S.V., Khomyakov S.M. Ob aktualizacii poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilyu «transplataciya». *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2016; S (18): 8-9 (In Russian)
4. Roshchin D.O., Plutnitskiy A.N. Patient safety in the provision

of medical care for plastic surgery: the procedure introduced by order 298n. *Health and Social Care Journal*. 2018; 1 (6): 20-25. (In Russian)

5. Kuranov V.G. Administrative responsibility for non-compliance with the procedures for the provision of medical care and standards of medical care. *Medical law: theory and practice*. 2017; 2 (6): 223-229. (In Russian)

6. Kuznetsov S.V. Sudebno-medicinskaya pravovaya ekspertiza processa okazaniya medicinskoj pomoshchi: novaciya ili kompleksnyj podhod k izvestnomu ranee? (priglasenie k diskussii). *Vestnik akademii Sledstvennogo komiteta Rossijskoj Federacii*. 2019; 20 (2): 100-110. (In Russian)

**Для цитирования:** Рошин Д.О., Александрова О.Ю. Актуализация порядков оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4): 72-78. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-72-78

**To cite:** Roshchin D.O., Aleksandrova O.Yu. Updating the procedures for providing medical care services to patients with cardiovascular diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4): 72-78. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-72-78

УДК 614.2

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-79-89

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ФАКТОРОВ РИСКА БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ОБРАЩАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ЗА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ

А.С. Агиенко, И.Л. Строкольская, В.Ю. Херасков, 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

- Получены уникальные эпидемиологические данные об эффективности профилактической работы государственных медицинских организаций при болезнях системы кровообращения, приверженности респондентов профилактическим рекомендациям и наличия у этих граждан факторов риска болезней системы кровообращения.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ

<b>Цель</b>	Оценить обращаемость населения крупного промышленного региона Сибири в медицинскую организацию и его приверженность рекомендациям по модификации образа жизни (эпидемиологические данные).
<b>Материалы и методы</b>	В исследование включены 729 жителей г. Кемерово и Кемеровской области. Оценка основных факторов риска болезней системы кровообращения проведена согласно российским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике. Обращаемость и приверженность рекомендациям по модификации образа жизни оценены согласно опроснику по оценке системы здравоохранения международного проспективного исследования городской и сельской эпидемиологии.
<b>Результаты</b>	Среди 729 участников городское население составило 67,4%, сельское – 32,6%. В выборке преобладали женщины (69,7%). Медиана возраста респондентов – 59,0 (51,0; 65,0) лет. Курильщиками были 18,6% обследуемых, большинство из них мужчины ( $p = 0,000$ ). Избыточная масса тела чаще наблюдалась у женщин ( $p = 0,013$ ), медиана индекса массы тела у женщин составила 29,5 кг/м <sup>2</sup> . Медиана анализируемых лабораторных параметров (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицериды, глюкоза) была в диапазоне нормальных значений. Ранее диагностированная артериальная гипертензия выявлена у 64,6% респондентов, сахарный диабет – у 12%, ишемическую болезнь сердца имели около 7%, перенесенный инсульт – 1,6% обследуемых. Оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE показала низкий риск у 17% опрошенных, умеренный риск – у 50%, высокий или очень высокий – у 29,2%. При обращении в медицинскую организацию только 38,1% обследуемых получили рекомендации по изменению образа жизни. Наиболее часто респондентам рекомендовали скорректировать рацион питания, далее следовали советы по коррекции веса и повышению физической активности, а от вредных привычек рекомендовали отказаться реже всего. Респонденты меняли образ жизни статистически значимо чаще в соответствии с рекомендациями, полученными при обращении ( $p = 0,000$ ), причем умеренный сердечно-сосудистый риск имели 56,7% участников, высокий или очень высокий риск – 26,7%, низкий риск по SCORE зарегистрирован у 16,7% лиц. Тем не менее при получении рекомендаций респонденты чаще им не следовали, чем следовали ( $p = 0,000$ ).
<b>Заключение</b>	В связи с высокой обращаемостью участников исследования в медицинские организации, высокой распространенностью факторов риска и низкой приверженностью населения профилактике становится очевидным, что существующая модель профилактики не достигает целей, которые перед ней поставлены. Необходимы инновационные инструменты управления факторами риска болезней системы кровообращения и влияния на изменение образа жизни человека.
<b>Ключевые слова</b>	Организация здравоохранения • Профилактика • Приверженность

Поступила в редакцию: 03.07.2022; поступила после доработки: 05.09.2022; принята к печати: 17.10.2022

Для корреспонденции: Алена Сергеевна Агиенко, [agieas@kemcardio.ru](mailto:agieas@kemcardio.ru); адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Alena S. Agienko, [agieas@kemcardio.ru](mailto:agieas@kemcardio.ru); address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

## EPIDEMIOLOGY OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND HEALTHCARE SERVICES UPTAKE

A.S. Agienko, I.L. Strokolskaya, V. Yu. Heraskov, G.V. Artamonova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

• Unique epidemiological data were obtained on the effectiveness of preventive services of healthcare organizations in relation to cardiovascular diseases, adherence to lifestyle modification recommendations, and presence of risk factors for cardiovascular diseases in these citizens.

### Aim

To assess healthcare services uptake in large industrial Siberian region, as well as the adherence of population to lifestyle modification recommendations (epidemiological data).

### Methods

The study included 729 residents of Kemerovo and Kemerovo region. The assessment of the main risk factors for cardiovascular diseases was carried out in accordance with the Russian recommendations for cardiovascular prevention. Uptake and adherence to lifestyle modification recommendations was assessed using the Health System Assessment Questionnaire of the International Prospective Study of Urban and Rural Epidemiology.

### Results

Among the 729 study participants, the urban population is represented by 67.3%, rural – 32.6%. The population was majority represented by women (69.7%). The mean age of participants was 59.0 (51.0; 65.0) years. Smokers accounted for 18.6% of the participants, the majority represented by men ( $p = 0.000$ ). Excessive weight was more often observed in women ( $p = 0.013$ ), the mean body mass index in women was 29.5 kg/m<sup>2</sup>. The mean values of the analyzed laboratory parameters (cholesterol, low- and high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose) were within the range of normal values. Previously diagnosed hypertension was noted in 64.6% of the participants, diabetes in 12%, coronary heart disease in about 7%, stroke in 1.6% of the participants. Assessment of cardiovascular risk according to SCORE scale showed that 17% of participants were at low risk, 50% – moderate risk in, and 29.2% – high-very high risk. Upon visiting healthcare provider, only 38.1% of subjects received recommendations for lifestyle changes. Respondents were frequently given recommendations to adjust their diet, followed by recommendations regarding weight loss, increased physical activity; smoking cessation and lower alcohol consumption were recommended less often. Respondents changed their lifestyle significantly more often in accordance with the recommendations received at the time of visit ( $p = 0.000$ ); out of them, 56.7% had moderate cardiovascular risk, 26.7% had high and very high risk, and low risk according to SCORE – 16.7%. However, study participants were more likely to not follow received recommendations ( $p = 0.000$ ).

### Conclusion

Due to high uptake of healthcare services in the population, high prevalence of risk factors and low adherence of the population to prevention, it can be concluded that the current model of prevention does not work. Innovative tools are needed to manage risk factors for cardiovascular diseases and positively change a person's lifestyle.

### Keywords

Healthcare organization • Prevention • Adherence

Received: 03.07.2022; received in revised form: 05.09.2022; accepted: 17.10.2022

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия	ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
БСК – болезни системы кровообращения	ОШ – отношение шансов
ДИ – доверительный интервал	СД – сахарный диабет
ИБС – ишемическая болезнь сердца	

## Введение

Ключевые цели национального проекта «Здравоохранение» – усиление роли первичного звена в развитии здоровьесберегающих технологий, увеличение охвата граждан диспансерным и профилактическим наблюдением, формирование групп риска на любом этапе обращения в медицинскую организацию. Доказано, что около 70% смертей от болезней системы кровообращения (БСК) связаны с модифицируемыми факторами риска [1]. Наряду с этим низкая выявляемость факторов риска среди пациентов, страдающих БСК, низкий охват данной категории пациентов диспансерным наблюдением приводят к увеличению смертности в последующие три года [2, 3]. В настоящее время в борьбе по снижению смертности от БСК очевиден неудовлетворительный результат поликлинической медицинской профилактики [2]. Среди основных причин недостаточных качества и полноты диспансеризации организаторы здравоохранения называют кадровый дефицит, нехватку материальных и информационных ресурсов государственной системы здравоохранения [4]. При этом только половина врачей Российской Федерации информированы о группах здоровья прикрепленного к ним населения, а диспансерному учету подвергаются лишь 50% лиц с БСК [3]. С другой стороны, население также плохо информировано о факторах риска болезней, имеет низкую приверженность рекомендациям по здоровому образу жизни, коррекции факторов сердечно-сосудистого риска. Граждане не мотивированы

к активным обращениям в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ), даже если у них выявлены факторы риска неинфекционных заболеваний [5].

**Цель настоящего исследования** – оценить обращаемость населения крупного промышленного региона Сибири в медицинскую организацию, его приверженность рекомендациям по модификации образа жизни (эпидемиологические данные).

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 729 жителей различных районов г. Кемерово и поселений Кемеровской области, посетивших исследовательский центр на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в 2019–2020 гг. У всех обследованных получено добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 7 от 24.04.2019) и соответствовало принципам Good Clinical Practice и Хельсинкской декларации. Участников исследования распределили по группам с учетом возраста: младшая (37–49 лет), средняя (50–59 лет), старшая (60 лет и старше).

С целью определения факта посещения ЛПУ в течение года после первичного обследования использована стандартизованная анкета (табл. 1) на основе опросника по оценке системы здравоохранения международного исследования PURE: проспективное исследование городской и сельской

**Таблица 1.** Анкета респондента  
**Table 1.** Questionnaire

№	Вопрос / Question	Ответ / Answer
1	За последние 12 месяцев посещали ли Вы учреждения здравоохранения? / In the past 12 months, have you visited health care provider?	Да/Нет / Yes/No При ответе «да» предлагалось отметить в государственную или в частную медицинскую организацию был факт обращения / If “yes”, the respondent then should mark whether they went to a state or private healthcare organization
2	За последние 12 месяцев врач/ медицинская сестра или другой работник здравоохранения рекомендовал Вам изменить образ жизни? / In the past 12 months, did a doctor/nurse or other healthcare specialist recommend you to change your lifestyle?	Да/Нет / Yes/No При ответе «да» предлагалось отметить те рекомендации, которые получал респондент / If “yes”, choose what recommendation have you got: <ul style="list-style-type: none"> <li>• отказ от курения / smoking cessation</li> <li>• снижение потребления алкоголя / reduction in alcohol consumption</li> <li>• увеличение физической активности / increased physical activity</li> <li>• снижение веса / weight loss</li> <li>• снижение количества потребляемой соли / reduction in the amount of salt consumed</li> <li>• увеличение потребления овощей/фруктов / increased consumption of vegetables/fruits</li> <li>• снижение потребления жирной/жареной пищи / reduced consumption of fatty/fried foods</li> <li>• снижение потребления сладкого/конфет / reduced consumption of sweets/candy</li> </ul>
3	За последние 12 месяцев Вы меняли свой образ жизни? / In the past 12 months, have you changed lifestyle?	Да/Нет / Yes/No При ответе «да» предлагалось отметить, как респондент изменил образ жизни / If “yes”, choose how did you change lifestyle: <ul style="list-style-type: none"> <li>• отказ от курения / smoking cessation</li> <li>• снижение потребления алкоголя / reduction in alcohol consumption</li> <li>• увеличение физической активности / increased physical activity</li> <li>• снижение веса / weight loss</li> <li>• снижение количества потребляемой соли / reduction in the amount of salt consumed</li> <li>• увеличение потребления овощей/фруктов / increased consumption of vegetables/fruits</li> <li>• снижение потребления жирной/жареной пищи / reduced consumption of fatty/fried foods</li> <li>• снижение потребления сладкого/конфет / reduced consumption of sweets/candy</li> </ul>

эпидемиологии, заключающееся в изучении влияния социальных факторов на хронические неинфекционные заболевания в странах с низким, средним и высоким уровнем доходов [6].

Основные факторы риска БСК оценены согласно российским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике [7]: курение, индекс массы тела, окружность талии, систолическое и диастолическое артериальное давление, параметры липидного профиля (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды), уровень глюкозы, а также гликированный гемоглобин у пациентов с сахарным диабетом (СД). Кроме этого, проанализировано наличие сердечно-сосудистых заболеваний и СД. Сердечно-сосудистый риск определяли у лиц старше 40 лет, применяя шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран с высоким или очень высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности. Респонденты сгруппированы согласно сердечно-сосудистому риску по SCORE. Так, в группу низкого риска отнесены опрошенные с кардиоваскулярным риском менее 1%, в группу умеренного риска – от 1 до 5%, в группу высокого и очень высокого риска – от 5% и более.

С целью оценки социального статуса респондентов собрана информация об уровне образования (школьное / среднее специальное / высшее), семейном положении (одинокий / семейный), трудовом статусе (трудоустроен / не трудоустроен или на пенсии).

### Статистический анализ

При статистической обработке данных использован программный пакет Statistica 6.0 (StatSoft, США), лицензия № AXXR003E608729FAN10 от 31.03.2010. Качественные показатели представлены в виде частот (n, %), количественные – центральными тенденциями и рассеянием: медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Кодировка качественных переменных соответствовала 0 – нет, 1 – да. Для количественных переменных применен критерий Манна – Уитни, для качественных – хи-квадрат; поправка Йетса использована, когда таблицы 2 × 2 содержали только малые частоты наблюдений (менее 10 хотя бы в одной группе наблюдения). Для сравнения нескольких групп использован критерий Краскела – Уоллиса. Оценка существования и уровня ассоциации проведена по значениям отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Уровень  $p \leq 0,05$  считали критическим при проверке статистических гипотез в исследовании.

### Результаты

Общая характеристика группы представлена в табл. 2. Возрастная структура респондентов: 37–49 лет – 22,35% участников, 50–59 лет – 30,04%, в воз-

расте 60 лет и старше – 47,59%. Среди опрошенных преобладали женщины (69,68%), однако в возрастных группах 37–49 и 50–59 лет чаще встречались мужчины, а среди респондентов 60 лет и старше – женщины. Городское население составило 67,35%, сельское – 32,64% участников.

Характеризуя социальный статус респондентов, необходимо отметить преимущественно среднее специальное образование (44,77%), проживание в браке (67,76%), отсутствие трудоустройства или достижения пенсионного возраста (56,79%). Для опрошенных мужского пола по сравнению с респондентами женского пола в большей степени характерно наличие только школьного образования (23,53%). Среднее специальное образование превалировало как у мужчин, так и женщин, но доля последних была выше (47,24%).

На момент проведения опроса 18,65% респондентов курили, курильщиков было больше среди мужчин ( $p = 0,000$ ). Среди лиц с избыточной массой тела чаще отмечены женщины. Так, медиана индекса массы тела у женщин составила 29,5 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии – 95,9 см. Медиана анализируемых лабораторных параметров была в диапазоне нормальных значений. Из анамнеза определено, что у 64,6% опрошенных ранее диагностирована артериальная гипертензия (АГ), у 12,07% – СД, около 7% имели ишемическую болезнь сердца (ИБС), перенесенный инсульт выявлен у 1,64% обследуемых.

Оценка риска по шкале SCORE показала, что в исследуемой популяции низкий риск установлен у 17%, умеренный риск – у 50%, высокий и очень высокий – почти у трети обследуемых (29,21%). Среди респондентов с низким и умеренным риском сердечно-сосудистой смерти чаще встречались женщины, чем мужчины (21,46 против 8,86% и 54,86 против 45,19% соответственно,  $p = 0,000–0,019$ ). В группе высокого и очень высокого риска, наоборот, преобладали лица мужского пола. Таким образом, видна целесообразность активной медицинской профилактики среди популяции, причем не столько вследствие наличия факторов риска, сколько за счет превалирования патологии умеренного и высокого или очень высокого риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений в ближайшем десятилетии.

Анализ обращаемости респондентов в ЛПУ показал, что из 729 респондентов в течение последующих 12 мес. обратились в ЛПУ 622 (85,32%). Большинство участников исследования (84%) обращались только в государственные ЛПУ, в частные учреждения – лишь 6%, одновременно в государственные и частные – 10%. В ЛПУ чаще обращались женщины, чем мужчины, вне зависимости от возраста; причем чем старше возраст, тем чаще. Так, в возрастной категории 37–49 лет лица женского

пола обращались в два раза чаще, чем мужчины (66,67 против 33,33%,  $p = 0,038$ ), в средней возрастной группе – в 2,5 раза (71,51 против 28,49%,  $p = 0,011$ ), в категории 60 лет и старше – в 2,9 раза (74,27 против 25,73%,  $p = 0,024$ ). Анализ факторов

риска среди обратившихся в ЛПУ за последний год и не обратившихся не показал статистически значимых различий. Однако среди обратившихся чаще были лица с АГ (87,47%,  $p = 0,028$ ), ИБС (95,92%,  $p = 0,049$ ) и СД (93,18%,  $p = 0,039$ ).

**Таблица 2.** Медико-социальная характеристика участников исследования  
**Table 2.** Medical and social characteristics of study population

Показатель / Parameter		Всего, n = 729	Мужчины / Male (n = 221)	Женщины / Female (n = 508)	P
Возраст / Age, Me (25; 75)		59,0 (51,0; 65,0)	57,0 (47,0; 64,0)	60,0 (52,0; 65,0)	0,006
Возрастные группы / Age groups	37–49 лет / years, n (%)	163 (22,35)	61 (27,60)	102 (20,08)	0,027
	50–59 лет / years, n (%)	219 (30,04)	70 (31,67)	149 (29,33)	0,526
	60 лет и старше / 60 years and older, n (%)	347 (47,59)	90 (40,72)	257 (50,59)	0,013
Пол / Gender, n (%)		–	221 (30,31)	508 (69,68)	
Проживающие в селе / Rural population, n (%)		238 (32,64)	86 (36,13)	152 (63,87)	0,018
Проживающие в городе / Urban population, n (%)		491 (67,35)	135 (27,49)	356 (72,51)	0,018
Образование / Level of education	Школьное / School education, n (%)	114 (15,63)	52 (23,53)	62 (12,20)	0,000
	Среднее специальное / Secondary professional education, n (%)	326 (44,71)	86 (38,91)	240 (47,24)	0,036
	Высшее / High education, n (%)	289 (39,64)	83 (37,56)	206 (40,55)	0,446
Семейное положение / Marital status	Не замужем/не женат / Single, n (%)	235 (32,23)	25 (11,31)	210 (41,34)	0,000
	Замужем/женат / Married, n (%)	494 (67,76)	196 (88,69)	298 (58,66)	0,000
Трудоустройство / Status of employment	Есть / Employed, n (%)	315 (43,20)	113 (51,13)	202 (39,76)	0,004
	Нет / Unemployed, n (%)	414 (56,79)	108 (48,87)	306 (60,24)	0,004
Курение / Smoking, n (%)		136 (18,65)	72 (32,58)	64 (12,60)	0,000
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup> , Me (25; 75)		29,25 (25,76; 33,10)	28,7 (25,2; 31,9)	29,5 (25,9; 33,9)	0,013
Окружность талии, см / Waist circumference, cm, Me (25; 75)		98,0 (88,0; 108,0)	102,0 (91,5; 110,0)	95,9 (86,0; 106,1)	0,367
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/L, Me (25; 75)		5,2 (4,5; 6,0)	5,1 (4,4; 5,8)	5,3 (4,6; 6,15)	0,085
ХС-ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L, Me (25; 75)		1,5 (1,2; 1,8)	1,3 (1,1; 1,6)	1,6 (1,3; 1,9)	0,006
ХС-ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L, Me (25; 75)		3,2 (2,5; 3,9)	3,1 (2,5; 3,8)	3,2(2,5; 3,9)	0,967
Триглицериды (ммоль/л) / Triglycerides, mmol/L, Me (25; 75)		1,2 (0,9; 1,8)	1,2 (0,9; 1,8)	1,2 (0,9; 1,7)	0,904
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L, Me (25;75)		5,6 (5,2; 6,2)	5,7 (5,3; 6,3)	5,6 (5,2; 6,1)	0,286
САД, мм рт. ст. / Systolic arterial pressure, mm Hg, Me (25;75)		127,0 (112,0; 142,0)	129,0 (115,0; 147,0)	126,0 (111,0; 140,0)	0,092
ДАД, мм рт. ст. / Diastolic arterial pressure, mm Hg, Me (25;75)		83,0 (76,0; 92,0)	85,0 (78,0; 92,0)	82,5 (75,0; 91,0)	0,668
БСК в анамнезе / CVD, n (%)		481 (65,98)	133 (60,18)	348 (68,50)	0,082
АГ / Hypertension, n (%)		471 (64,60)	131 (59,27)	340 (66,92)	0,114
ИБС / CHD, n (%)		49 (6,72)	15 (6,79)	35 (6,88)	0,962
Инсульт / Stroke, n (%)		12 (1,64)	4 (1,80)	8 (1,57)	0,855
СД / Diabetes, n (%)		88 (12,07)	22 (9,95)	66 (12,99)	0,357
Риск по шкале SCORE / CVD risk according SCORE scale*	Низкий / Low, n (%)	124 (17,00)	18 (8,65)	106 (21,46)	0,000
	Умеренный / Moderate, n (%)	365 (50,06)	94 (45,19)	271 (54,86)	0,019
	Высокий и очень высокий / High-very high, n (%)	213 (29,21)	96 (46,15)	117 (23,68)	0,000

**Примечание:** \* кардиоваскулярный риск измерен у лиц старше 40 лет; АГ – артериальная гипертензия; БСК – болезни системы кровообращения; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

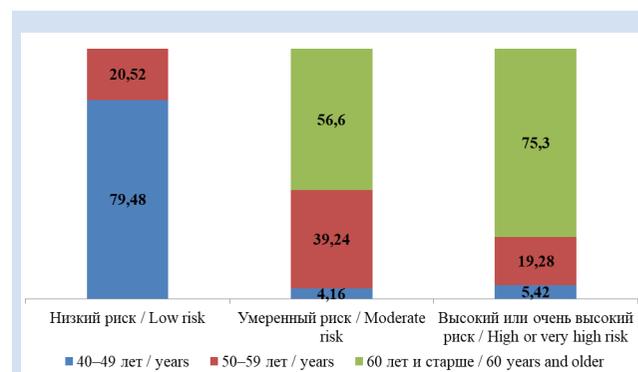
**Note:** \* cardiovascular disease risk measured in subjects 40 years and older; BMI – body mass index; CHD – coronary heart disease; CVD – cardiovascular disease; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol.

При оценке обращений в государственные ЛПУ (табл. 3) практически половина респондентов были курильщиками. Курение традиционно и статистически значимо распространено среди мужской популяции ( $p = 0,000$  у лиц 37–49 и 60 лет и старше). Среди женщин заметен рост доли курящих с достижением пиковых значений к 50 годам (60,87%) и спадом более чем в половину к 60 годам (35,29%). Женщины (54,29%) в возрасте 37–49 лет чаще, чем мужчины (45,71%), имели уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, превышающий 3 ммоль/л. Уровень триглицеридов  $>1,7$  ммоль/л, наоборот, чаще встречался у мужчин. В возрастной категории 50–59 лет уровень систолического артериального давления  $\geq 140$  мм рт. ст. преобладал у женщин (59,52%). Среди респондентов 60 лет и старше распространенность избыточной массы тела/ожирения, а также отклонения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности от целевого чаще выявляли у женщин.

При анализе уровня риска по шкале SCORE в зависимости от половозрастной структуры установлено, что женщины в возрасте 40–49 лет имели более низкий, по сравнению с мужчинами, 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий (88,7 против 11,3%,  $p = 0,000$ ), высокий или очень высокий

риск чаще выявляли среди мужчин этой возрастной категории (66,7 против 33,3%,  $p = 0,026$ ). У женщин в возрасте 60 лет и старше чаще, чем у мужчин, определяли умеренный и высокий или очень высокий риск по шкале SCORE: 86,9 и 13,3% ( $p = 0,000$ ) и 54,4 и 45,6% ( $p = 0,000$ ) соответственно.

На рис. 1 представлено распределение обратившихся в государственные ЛПУ в зависимости от категорий риска по шкале SCORE. Категорию низкого



**Рисунок 1.** Распределение обратившихся в государственную медицинскую организацию в зависимости от категорий риска по шкале SCORE, %

**Примечание:**  $p = 0,013$  между всеми группами.

**Figure 1.** Distribution of patients who visited a public healthcare provider depending on the SCORE scale, %

**Note:**  $p = 0.013$  between all groups.

**Таблица 3.** Характеристика пациентов, обратившихся в государственную медицинскую организацию,  $n = 524$   
**Table 3.** Characteristics of patients who visited a public healthcare provider,  $n = 524$

Возрастная группа / Age groups	37–49 лет / years			50–59 лет / years			60 и старше / 60 years and older		
	М/М	Ж/Ф	p	М/М	Ж/Ф	p	М/М	Ж/Ф	p
Курит в настоящее время / Current smoker, n (%)	18 (54,55)	15 (45,45)	0,000	9 (39,13)	14 (60,87)	0,316	22 (64,71)	12 (35,29)	0,000
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup> >25, n (%)	18 (30,00)	42 (70,00)	0,599	35 (28,00)	90 (72,00)	0,865	54 (24,00)	171 (76,00)	0,002
ОТ у Ж $\geq 80$ см, у М $\geq 94$ см / WC $\geq 80$ cm in F, $\geq 94$ cm in M, n (%)	17 (28,33)	43 (71,67)	0,331	35 (26,12)	99 (73,88)	0,118	52 (21,85)	186 (78,15)	0,000
САД $\geq 140$ мм рт. ст. / Systolic arterial pressure $\geq 140$ mm Hg, n (%)	4 (57,14)	3 (48,86)	0,287	17 (40,48)	25 (59,52)	0,043	35 (32,41)	73 (67,59)	0,192
ДАД $\geq 90$ мм рт. ст. / Diastolic arterial pressure $\geq 90$ mm Hg, n (%)	7 (50,00)	7 (50,00)	0,209	18 (31,58)	39 (68,42)	0,487	23 (24,21)	72 (75,79)	0,305
ХС-ЛПНП / LDL-C $>3,0$ ммоль/л / mmol/L, n (%)	16 (45,71)	19 (54,29)	0,030	21 (23,08)	70 (76,92)	0,083	42 (24,71)	128 (75,29)	0,123
ХС-ЛПВП у Ж $<1,2$ ммоль/л, у М $<1,0$ ммоль/л, n (%) / HDL-C $<1,2$ mmol/L in F, $<1,0$ mmol/L in M, n (%)	6 (22,22)	21 (77,78)	0,301	13 (27,08)	35 (72,92)	0,822	9 (11,69)	70 (88,61)	0,000
ТГ $>1,7$ ммоль/л / TG $>1,7$ mmol/L, n (%)	10 (62,50)	6 (37,50)	0,010	17 (36,96)	29 (63,04)	0,123	13 (16,67)	65 (83,33)	0,006
HbA1c $>7\%$ , n (%)	1 (100)	0	1,0	1 (16,67)	5 (83,33)	0,905	3 (20,00)	12 (80,00)	0,769
АГ / Hypertension, n (%)	14 (40,00)	21 (60,00)	0,205	29 (26,85)	79 (73,15)	0,540	57 (26,15)	161 (73,85)	0,187
ИБС / CHD, n (%)	2 (40,00)	3 (60,00)	0,923	3 (27,27)	8 (72,73)	0,787	10 (40,00)	15 (60,00)	0,174
Инсульт / Stroke, n (%)	0	0	–	1 (33,33)	2 (66,67)	0,651	3 (42,86)	4 (57,14)	0,645

**Примечание:** АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; Ж – женщины; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; М – мужчины; ОТ – окружность талии; САД – систолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; HbA1c – гликированный гемоглобин.

**Note:** BMI – body mass index; CHD – coronary heart disease; F – female; HbA1c – glycosylated hemoglobin; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; M – male; TG – triglycerides; WC – waist circumference.

риска преимущественно составляли участники в возрасте 40–49 лет, на обследованных в возрасте 50–59 лет пришлось 20,5%. Более половины (56,6%) респондентов, характеризующихся умеренным риском по SCORE, были в возрасте 60 лет и старше. Лица с высоким и очень высоким риском кардиоваскулярных событий в ближайшие 10 лет выявлены в каждой возрастной группе. Так, показан рост высокого и очень высокого риска в зависимости от возрастной категории – с 5,4 до 75,3%, в 13,89 раза.

Таким образом, среди лиц, обратившихся в государственное ЛПУ, в возрасте 37–49 лет нарушение липидного профиля было чаще у мужчин, в возрасте 50–59 лет уровень систолического артериального давления, превышающий 140 мм рт. ст., наблюдался преимущественно у женщин, среди участников исследования от 60 лет и старше выявляли больше мужчин с высокой частотой курения, а с избыточной массой тела/ожирением и нарушением липидного обмена от целевых параметров – женщин. Высокий и очень высокий риск по шкале SCORE у лиц 40–49 лет преобладал среди мужчин и увеличивался в зависимости от возраста в 14 раз во всех возрастных группах.

При обращении за медицинской помощью только 236 человек (38,10%) получили рекомендации по изменению образа жизни. Наиболее часто респондентам рекомендовали скорректировать рацион питания, а именно снизить потребление жирной/жареной пищи – 24,90% случаев, добавить в рацион фрукты и овощи – 21,38%, сократить потребление сладостей – 20,73%. Снизить потребление соли рекомендовали в 19,13% случаев. Далее следовали рекомендации по коррекции веса и повышению физической активности – 23,95 и 15,75% случаев соответственно. От вредных привычек рекомендовали отказаться реже всего: о необходимости бро-

сить курить сообщали 7,55% пациентов, снизить потребление алкоголя – 4,98%.

Респонденты меняли образ жизни (рис. 2) статистически значимо чаще в соответствии с рекомендациями, полученными при обращении в ЛПУ (62,87%), чем без рекомендаций (31,50%),  $p = 0,000$ . Чаще всего изменения касались рациона питания – 53,55% участников последовали рекомендации сократить потребление жирной/жареной пищи, 49,61% участников стали потреблять меньше сладостей, 47,06% – соли, 45,11% – больше овощей и фруктов. Затем следовало увеличение физической активности и сокращение потребления спиртных напитков – 31,63 и 29,03% соответственно. Реже всего респонденты снижали вес – 23,49% – и отказывались от курения – 17,02%.

К сожалению, при получении рекомендаций (рис. 3) респонденты чаще им не следовали ( $p = 0,000$ ). Большая доля пациентов не отказались от вредных привычек (курение и потребление алкоголя – 82,98 и 70,97% респондентов соответственно), остались в прежнем весе/набрали массу тела (76,51%), не повысили физическую активность (68,37%). Отсутствовали изменения рациона питания у меньшей доли опрошенных, получивших соответствующие рекомендации. Так, потребление фруктов/овощей осталось на прежнем уровне у 54,89% лиц, соли – у 52,94%, конфет – у 50,39%, жирной/жареной пищи – у 46,45%.

Среди изменивших свой образ жизни умеренный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет имели 56,67% респондентов, высокий и очень высокий риск – 26,67%, низкий риск по SCORE – 16,67% (рис. 4). Статистически значимых различий между группами респондентов не выявлено.

Логистический регрессионный анализ показал, что принадлежность к женскому полу в 1,5 раза

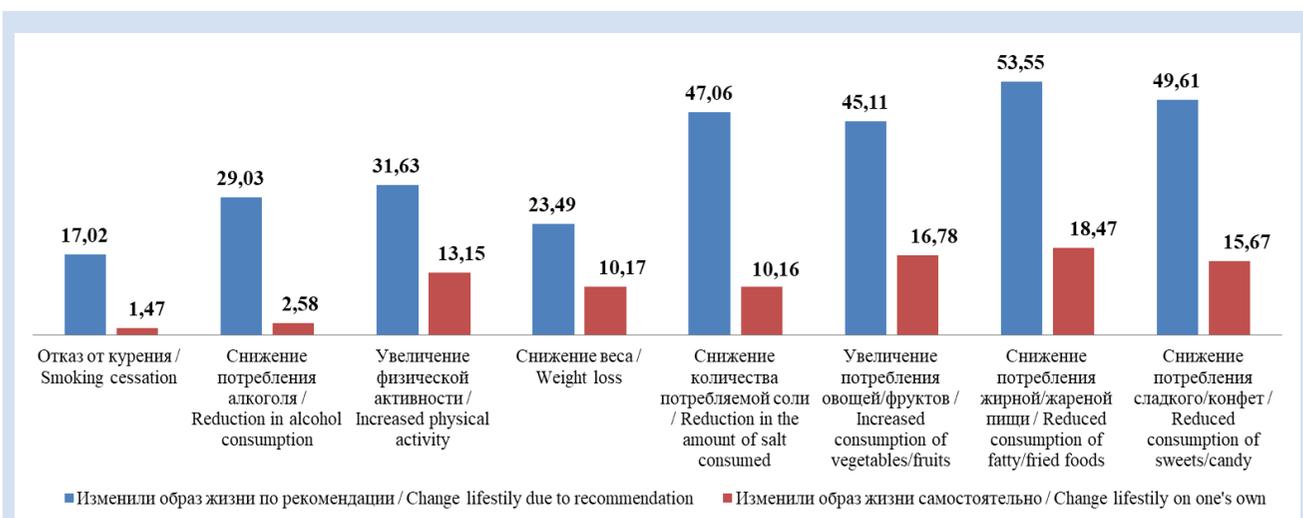


Рисунок 2. Структура изменения образа жизни, %

Примечание:  $p < 0,001$  между всеми группами.

Figure 2. Structure of lifestyle changes, %

Note:  $p < 0,001$  between all groups.

увеличивает вероятность изменения образа жизни (ОШ 1,575 [95% ДИ 1,131–2,193],  $p = 0,006$ ). После нивелирования влияния пола и возраста установлено, что наличие БСК в 1,6 раза, а АГ в 1,5 раза увеличивает вероятность изменения образа жизни (ОШ 1,622 [95% ДИ 1,146–2,294],  $p = 0,006$  и ОШ = 1,530 [95% ДИ 1,086–2,155],  $p = 0,014$  соответственно). Кроме того, избыточная масса тела (индекс массы тела  $>25$  кг/м<sup>2</sup>) также ассоциирована с вероятностью модификации образа жизни (ОШ 1,570 [95% ДИ 1,082–2,278],  $p = 0,017$ ). Факт наличия рекомендации по модификации образа жизни увеличивает шансы изменения образа жизни, но эта связь статистически не значима (ОШ 3,801 [95% ДИ 2,734–5,285],  $p = 1,836$ ).

### Обсуждение

Результаты исследования показали, что значительная часть пациентов обращаются за медицинской помощью в государственные ЛПУ. Основную долю обратившихся составляют женщины, лица с АГ, ИБС, СД и умеренным риском по шкале SCORE. Полученные результаты согласуются с ра-

нее выполненными исследованиями. Так, в обзоре О.В. Сенаторовой и соавт. отмечено гендерное различие в отношении к своему здоровью и, как следствие, в совершении активных самосохранительных действий. Более частое обращение женщин в ЛПУ возможно объяснить более низкой по сравнению с мужчинами оценкой своего здоровья и тем самым большей нацеленностью на превентивные мероприятия [5, 12].

Несмотря на то что в исследовании не стояла цель выявить причину обращения в ЛПУ, можно предполагать, что потребность населения в контакте с медицинскими специалистами высокая и составила в рамках данной выборки 84%. В ходе анализа около 30% участников имели высокий или очень высокий риск по шкале SCORE, а при более глубоком анализе этой группы выявлено, что количество респондентов с высоким или очень высоким риском за 20 лет (с 40 до  $\geq 60$  лет) возросло в 14 раз. В соответствии с российскими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике, советы по модификации образа жизни должны получать все лица с низким и умеренным риском, а лица с высоким

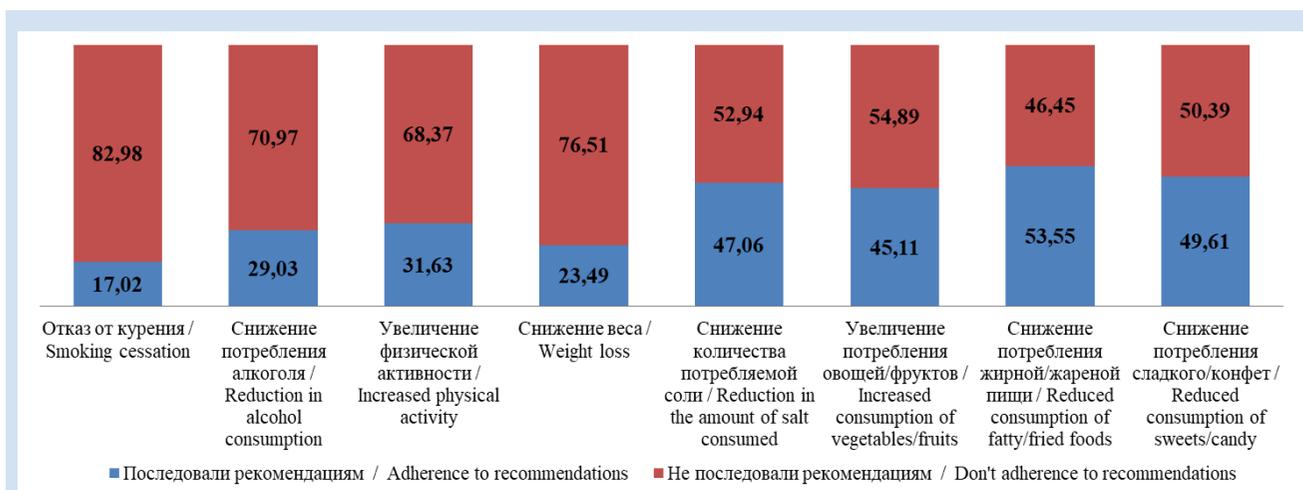


Рисунок 3. Структура соблюдения рекомендаций, %

Примечание:  $p < 0,001$  между всеми группами.

Figure 3. Structure of adherence to recommendations, %

Note:  $p < 0,001$  between all groups.

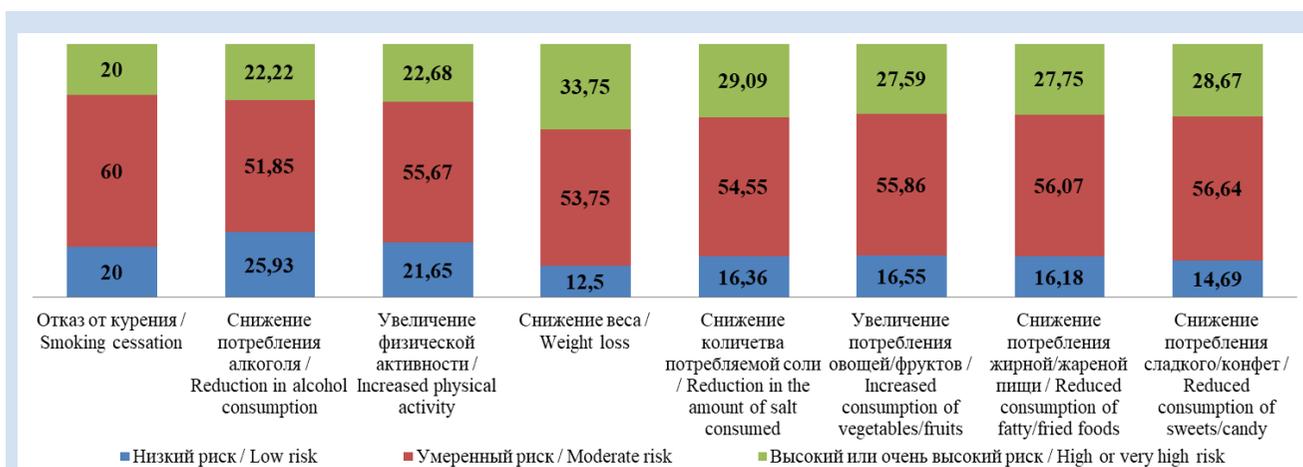


Рисунок 4. Структура изменений образа жизни в зависимости от уровня риска по шкале SCORE, %

Figure 4. Structure of lifestyle changes depending on the SCORE scale, %

и очень высоким риском – углубленное профилактическое консультирование и активное терапевтическое вмешательство по снижению риска. Респонденты настоящего эпидемиологического исследования были приглашены с целью изучения факторов риска БСК и в 100% информированы о их наличии, о необходимости их коррекции, а также целесообразности динамического наблюдения. Результаты исследования иллюстрируют состояние реальной клинической практики. Согласно полученным данным, такие рекомендации получили лишь 38% участников. Активная самосохранительная стратегия поведения населения является ключом к снижению распространенности БСК и смертности [5]. Посещение ЛПУ должно не только повышать информированность населения, но и следование врачебным рекомендациям, которые, по результатам настоящего исследования, чаще игнорировали, чем соблюдали. Регулярность визитов наряду с высокой информированностью способствуют повышению приверженности [5].

Бесспорно, для увеличения охвата рискометрии и оценки факторов сердечно-сосудистого риска, вне зависимости от цели визита в медицинское учреждение, любой специалист должен уделять пристальное внимание как выявлению факторов сердечно-сосудистого риска, так и ранее верифицированных факторов риска БСК. Кроме этого, факторы сердечно-сосудистого риска влияют на здоровье в совокупности и усиливают негативное воздействие друг друга, поэтому необходимо определять уровень риска по шкале SCORE с использованием соответствующих правил, так как от этого зависит тактика ведения пациента [7]. Определение может быть проведено как непосредственно во время врачебного приема, так и перед посещением специалиста с формированием программы индивидуального здоровьесбережения [8]. С целью повышения эффективности профилактической деятельности первичного звена здравоохранения в России и за рубежом применяют методику привлечения к профилактической работе среднего медицинского персонала, что повышает приверженность рекомендациям по коррекции модифицируемых факторов риска и впоследствии приводит к улучшению образа жизни [11, 4]. В современном обществе очевидно более широкое привлечение цифровых технологий для большей части населения не только для опера-

тивной оценки уровня риска фатальных осложнений БСК, но и формирования у человека мотивации к здоровьесбережению, активному обращению в первичное звено здравоохранения за профессиональной консультацией.

Основные функции первичного звена здравоохранения по организации профилактики факторов риска заболеваний регулируют многочисленные приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации (918н от 15.11.2012 г., 173н от 29.03.2019 г., 1177н от 29.10.2020 г., 29н от 28.01.2021 г., 404н от 27.04.2021 г.). Однако на региональном уровне необходимо создавать в системе здравоохранения условия для исполнения всех нормативных решений, установленных на федеральном уровне, с целью достижения поставленных целей по снижению смертности от БСК.

### Заключение

В связи с высокой распространенностью факторов риска и низкой приверженностью населения профилактике становится очевидным, что существующая модель профилактики не достигает поставленных перед ней целей, что определяет необходимость инновационных инструментов управления факторами риска БСК и влияния на образ жизни человека. В частности, широкое внедрение цифровых технологий, дистанционные модели обратной связи «пациент – поликлиника» позволят создать информационную базу для формирования персонализированных программ здоровьесбережения, снижения риска осложнений и смерти от БСК.

### Конфликт интересов

А.С. Агиенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Л. Строкольская заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Ю. Херасков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.В. Артамонова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания (тема № 0419-2022-0002, номер государственной регистрации 122012000364-5 от 20.01.2022).

### Информация об авторах

*Агиенко Алена Сергеевна*, лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний 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** 0000-0001-5521-4653

### Author Information Form

*Agienko Alena S.*, Research Assistant at the laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Medical Care Optimization, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5521-4653

*Строкольская Ирина Леонидовна*, 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** 0000-0002-3493-2928

*Херасков Виталий Юрьевич*, 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** 0000-0001-9050-4031

*Артамонова Галина Владимировна*, доктор медицинских наук, профессор заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2279-3307

*Strokolskaya Irina L.*, PhD, Researcher at the Laboratory for Modeling Management Technologies, Department of Medical Care Optimization, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3493-2928

*Heraskov Vitaliy Yu.*, PhD, Researcher at the Laboratory for Modeling Management Technologies, Department of Medical Care Optimization, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9050-4031

*Artamonova Galina V.*, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Care Optimization, Deputy Director for Science, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2279-3307

#### Вклад авторов в статью

*AAS* – анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

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

#### Author Contribution Statement

*AAS* – data analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., Islam S., Mentz A., Hystad P., Brauer M., Kutty V.R., Gupta R., Wielgosz A., AlHabib K.F., Dans A., Lopez-Jaramillo P., Avezum A., Lanas F., Oguz A., Kruger I.M., Diaz R., Yusoff K., Mony P., Chifamba J., Yeates K., Kelishadi R., Yusufali A., Khatib R., Rahman O., Zatsonka K., Iqbal R., Wei L., Bo H., Rosengren A., Kaur M., Mohan V., Lear S.A., Teo K.K., Leong D., O'Donnell M., McKee M., Dagenais G. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):795-808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2
2. Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э., Антонов К.А., Бетяева О.В., Соколов Г.Е. Потенциал профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации взрослого населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):69–76 doi:10.15829/1728-8800-2019-4-69-76
3. Шейман И.М., Шишкин С.В., Шевский В.И., Сажина С.В., Понкратова О.Ф. Диспансеризация населения: ожидания и реальность. Мир России. 2021;30(4):6–29 doi: 10.17323/1811-038X-2021-30-4-6-29
4. Строкольская, И. Л., Килижекова Д. В., Артамонова Г. В. Дистанционные формы диспансерного наблюдения пациентов с артериальной гипертензией с участием медицинской сестры. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2021;10(2): 84-91. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2-84-91
5. Сенаторова О. В., Кузнецов В. А., Труфанов А. С. Отношение к здоровью и профилактике заболеваний – как показатель общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):156–160. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-156-160
6. Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В. Максимов С.А. Международное эпидемиологическое исследование неинфекционных заболеваний в России: протокол исследования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4):128-135 doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135
7. Кардиоваскулярная Профилактика 2017. Российские Национальные Рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
8. Строкольская, И. Л., Макаров, С. А., Жилиева, Т. П., Александрова, О. Ю. Оценка эффективности внедрения нового клинико-организационного подхода к вторичной профилактике артериальной гипертензии в системе первичной медико-санитарной помощи // Комплексные проблемы

сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;(1):65-70. doi: 10.17802/2306-1278-2017-1-65-70

9. Bonner C., Jansen J., McKinn S., Irwig L., Doust J., Glasziou P., McCaffery K. How do general practitioners and patients make decisions about cardiovascular disease risk? *Health Psychol.* 2015;34(3):253-61. doi: 10.1037/hea0000122.

10. Ismail K., Bayley A., Twist K., Stewart K., Ridge K., Britneff E., Greenough A., Ashworth M., Rundle J., Cook D.G., Whincup P., Treasure J., McCrone P., Winkley K., Stahl D. Reducing weight and increasing physical activity in people at high risk of cardiovascular disease: a randomised

controlled trial comparing the effectiveness of enhanced motivational interviewing intervention with usual care. *Heart.* 2020;106(6):447-454. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315656.

11. Lönnberg L., Ekblom-Bak E., Damberg M. Reduced 10-year risk of developing cardiovascular disease after participating in a lifestyle programme in primary care. *Ups J Med Sci.* 2020;125(3):250-256. doi: 10.1080/03009734.2020.1726533.

12. Паутова Н. И., Паутов И. С. Гендерные особенности самооценки здоровья и его восприятия как социокультурной ценности (По данным 21-й волны RLMS-HSE). *Женщина в российском обществе.* 2015;2(75):60-75

## REFERENCES

1. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., Islam S., Mentz A., Hystad P., Brauer M., Kuttly V.R., Gupta R., Wielgosz A., AlHabib K.F., Dans A., Lopez-Jaramillo P., Avezum A., Lanas F., Oguz A., Kruger I.M., Diaz R., Yusuf K., Mony P., Chifamba J., Yeates K., Kelishadi R., Yusufali A., Khatib R., Rahman O., Zatonka K., Iqbal R., Wei L., Bo H., Rosengren A., Kaur M., Mohan V., Lear S.A., Teo K.K., Leong D., O'Donnell M., McKee M., Dagenais G. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10226):795-808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2

2. Kalinina A. M., Kushunina D. V., Gornyi B. E., Antonov K. A., Betyaeva O. V., Sokolov G. E. The potential of cardiovascular diseases' prevention according to the results of dispensary examinations of the adult population. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2019;18(4):69-76. (In Russian). doi:10.15829/1728-8800-2019-4-69-76

3. Sheiman I., Shishkin S., Shevsky V., Sazhina S., Ponkratova O. Regular Medical Check-Ups in Russia: Expectations and Reality. *Mir Rossii,* 2021;30(4):6-29 (in Russian). doi: 10.17323/1811-038X-2021-30-4-6-29

4. Strokolskaya I.L., Kilizhekova D.V., Artamonova G.V. Remote outpatient follow-up of patients with arterial hypertension: the role of a nurse. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(2):84-91. /doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2-84-91 (In Russian)

5. Senatorova O. V., Kuznetsov V. A., Trufanov A. S. Attitude to health and disease prevention of as a parameter of public health Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):156-160 (In Russian). doi:10.15829/1728-8800-2019-1-156-160

6. Barbarash O.L., Artamonova G.V., Indukaeva E.V.,

Maksimov S.A. International epidemiological study of noncommunicable diseases in Russia: protocol. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(4):128-135. (In Russian) doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4-128-135

7. Cardiovascular Prevention 2017. National Guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(6):7-122. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122

8. Strokolskaya I.L., Makarov S.A., Zhilyaeva T.P., Aleksandrova O.Yu. Efficiency evaluation of a novel clinical and organizational approach to the secondary prevention of arterial hypertension in primary health care settings. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;(1):65-70. (In Russian) doi:10.17802/2306-1278-2017-1-65-70

9. Bonner C., Jansen J., McKinn S., Irwig L., Doust J., Glasziou P., McCaffery K. How do general practitioners and patients make decisions about cardiovascular disease risk? *Health Psychol.* 2015;34(3):253-61. doi: 10.1037/hea0000122.

10. Ismail K., Bayley A., Twist K., Stewart K., Ridge K., Britneff E., Greenough A., Ashworth M., Rundle J., Cook D.G., Whincup P., Treasure J., McCrone P., Winkley K., Stahl D. Reducing weight and increasing physical activity in people at high risk of cardiovascular disease: a randomised controlled trial comparing the effectiveness of enhanced motivational interviewing intervention with usual care. *Heart.* 2020;106(6):447-454. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315656.

11. Lönnberg L., Ekblom-Bak E., Damberg M. Reduced 10-year risk of developing cardiovascular disease after participating in a lifestyle programme in primary care. *Ups J Med Sci.* 2020;125(3):250-256. doi: 10.1080/03009734.2020.1726533.

12. Pautova N.I., Pautov I.S. Gender characteristics of health selfassessment and perception as socio-cultural value (Based on the data of 21st round of RLMS-HSE). *Woman in Russian society.* 2015;2(75):60-75. (In Russian)

**Для цитирования:** Агиенко А.С., Строкольская И.Л., Херасков В.Ю., Артамонова Г.В. Эпидемиология факторов риска болезней системы кровообращения и обращаемость населения за медицинской помощью. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(4): 79-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-79-89

**To cite:** Agienko A.S., Strokolskaya I.L., Heraskov V. Yu., Artamonova G.V. *Epidemiology of cardiovascular risk factors and the medical care appealability.* *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4): 79-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-79-89



УДК 57.085.23

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-90-97

## ВЛИЯНИЕ НАПРЯЖЕНИЯ СДВИГА НА СВОЙСТВА КОЛОНИЕФОРМИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В СРАВНЕНИИ С ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Е.А. Великанова, В.Г. Матвеева, М.Ю. Ханова, Л.В. Антонова

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

### Основные положения

• Предварительное заселение эндотелиальными клетками внутренней поверхности тканеинженерных сосудов малого диаметра, как предполагается, может служить эффективным способом профилактики тромбозов. Остается дискуссионным вопрос о выборе оптимального источника эндотелиальных клеток для использования в тканевой инженерии. В работе рассмотрены особенности культуры колониеформирующих эндотелиальных клеток, полученных из периферической крови пациентов с ишемической болезнью сердца, в сравнении со зрелыми эндотелиальными клетками из коронарной артерии.

### Цель

Изучение влияния ламинарного потока на морфологические и функциональные особенности зрелых эндотелиальных клеток и колониеформирующих эндотелиальных клеток, полученных из периферической крови.

### Материалы и методы

Первичные эндотелиальные клетки коронарной артерии приобретены у Cell Applications (США). Колониеформирующие эндотелиальные клетки получали из периферической крови пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Клетки выделяли с использованием градиента фиколла, культивировали в культуральной среде EGM-2MV, содержащей 5% фетальной бычьей сыворотки. Клетки, составившие экспериментальную группу, культивировали в планшетах  $\mu$ -Luera в перфузионной системе, создававшей напряжение сдвига в 3 дин/см<sup>2</sup>. Время культивирования – 2 суток. Клетки контрольной группы культивировали в статических условиях. По окончании культивирования проводили иммунофлуоресцентное окрашивание на маркеры CD31, KDR/CD309, CD144, фактор фон Виллебранда, коллаген IV типа, F-актин.

### Результаты

И в статике, и в условиях ламинарного потока колониеформирующие эндотелиальные клетки и эндотелиальные клетки коронарных артерий сохраняли высокую плотность и жизнеспособность. Напряжение сдвига стимулировало изменение фенотипа колониеформирующих эндотелиальных клеток в направлении зрелых эндотелиальных клеток, в частности значимое увеличение экспрессии KDR/CD309 и CD31. Действие ламинарного потока снижало синтез фактора фон Виллебранда, стимулировало синтез коллагена IV типа. Напряжение сдвига способствовало развитию структурных перестроек клеток в ответ на трансдукцию, выразившуюся в изменении ориентации фибрилл F-актина в соответствии с направлением потока.

### Заключение

Колониеформирующие эндотелиальные клетки демонстрировали характерный ответ на действие напряжения сдвига, заключающийся в изменении морфологии, фенотипа и секреторной активности клеток, сравнимый с таковым у эндотелиальных клеток коронарных артерий.

### Ключевые слова

Тканевая инженерия • Напряжение сдвига • Колониеформирующие эндотелиальные клетки • Эндотелиальные клетки коронарных артерий

Поступила в редакцию: 28.08.2022; поступила после доработки: 01.09.2022; принята к печати: 13.10.2022

Для корреспонденции: Елена Анатольевна Великанова, velikanova\_ea@mail.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Elena A. Velikanova, velikanova\_ea@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

## EFFECTS OF SHEAR STRESS ON THE PROPERTIES OF COLONY-FORMING ENDOTHELIAL CELLS IN COMPARISON WITH CORONARY ARTERY ENDOTHELIAL CELLS

E.A. Velikanova, V.G. Matveeva, M.Yu. Khanova, L.V. Antonova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

• It is assumed that pre-colonization by endothelial cells of the inner surface of tissue-engineered vessels of small diameter can serve as an effective way to prevent thrombosis. The question of choosing the optimal source of endothelial cells for use in tissue engineering remains debatable. The paper considers the features of the culture of colony-forming endothelial cells obtained from the peripheral blood of patients with coronary heart disease, in comparison with mature endothelial cells from the coronary artery.

### Aim

To study the effect of laminar flow on the morphological and functional characteristics of mature endothelial cells and peripheral blood-derived endothelial colony-forming cells.

### Methods

Coronary artery endothelial cells were purchased from the Cell Applications, Inc. Colony-forming endothelial cells were obtained from the peripheral blood of patients with coronary artery disease who underwent percutaneous coronary intervention. The cells were isolated using a Ficoll gradient and cultured in EGM-2MV culture medium containing 5% fetal bovine serum. The cells of the experimental group were cultured in  $\mu$ -Luer plates in a perfusion system with a shear stress of 3 dyn/cm<sup>2</sup>. The cultivation time was 2 days. The cells of the control group were cultured under static conditions. At the end of the cultivation we performed immunofluorescent staining for CD31, KDR/CD309, CD144, vWF, type IV collagen, F-actin.

### Results

Colony-forming endothelial cells and coronary artery endothelial cells retained high density and viability both under static and laminar flow conditions. Shear stress stimulated a change in the phenotype of colony-forming endothelial cells towards a mature endothelial cells, in particular, a significant increased the expression of KDR/CD309 and CD31. The action of laminar flow reduced the synthesis of von Willebrand factor, stimulated the synthesis of type IV collagen. Shear stress promoted the development of structural rearrangements in cells in response to transduction, which manifested in a change in F-actin fibrils orientation on the flow direction.

### Conclusion

Colony-forming endothelial cells showed a characteristic response to the action of shear stress, consisting in a change in morphology, phenotype, and secretory activity of cells, comparable to that of coronary artery endothelial cells.

### Keywords

Tissue engineering • Shear stress • Colony-forming endothelial cells • Coronary artery endothelial cells

Received: 28.08.2022; received in revised form: 01.09.2022; accepted: 13.10.2022

### Список сокращений

ECFC – колониеформирующие эндотелиальные клетки (endothelial colony-forming cells)

НСАЕС – эндотелиальные клетки коронарных артерий человека (human coronary artery endothelial cells)

### Введение

Важную роль в лечении ишемической болезни сердца и ее осложнений занимает коронарное шунтирование. При этом аортокоронарное шунти-

рование остается наиболее частой кардиохирургической операцией во всем мире, что подчеркивает актуальность данного метода [1]. Вместе с тем существенным недостатком данной процедуры

является ограниченная доступность используемых аутологичных материалов вследствие сопутствующих заболеваний или ранее перенесенных вмешательств [2]. Это диктует необходимость создания искусственных кондуитов. В настоящее время наиболее перспективным подходом признана разработка тканеинженерных кровеносных сосудов. Использование различных материалов позволяет добиться высокой прочности и биосовместимости конструктов, кроме того, возможно создание каркаса из биodeградируемых полимеров, который в дальнейшем будет замещаться собственными тканями организма.

Исследования показали, что одной из наиболее существенных проблем, препятствующих применению тканеинженерных протезов сосудов малого диаметра, являются тромбозы [3–5]. Естественная профилактика тромбообразования заключается в формировании эндотелиального монослоя на поверхности протеза [6], но поскольку тромбообразование запускается в короткое время после контакта крови с полимерной поверхностью, это приводит к необходимости эндотелизации протеза до его имплантации в кровеносное русло.

Предварительное заселение и культивирование клеток на поверхности протеза в специальных условиях – один из основных подходов в тканевой инженерии. Исследования в данной области подразумевают выбор режимов культивирования и поиск оптимальных источников аутологичных клеток. Внимание исследователей привлекают колониеформирующие эндотелиальные клетки (endothelial colony-forming cells, ECFC), которые вследствие высокого ангиогенного и пролиферативного потенциала признаны подходящей клеточной популяцией для использования в тканевой инженерии [7]. ECFC могут быть получены из различных источников, однако морфологические и функциональные особенности ECFC из разных тканей до конца не выяснены. Очевидно, что с точки зрения применения в тканевой инженерии сосудов особенно важно понимание их реакции на воздействие напряжения сдвига.

**Целью работы** явилось изучение влияния ламинарного потока на морфологические и функциональные особенности ECFC, полученных из периферической крови, в сравнении с эндотелиальными клетками коронарных артерий.

## Материалы и методы

### *Культивирование клеток*

Для эксперимента использовали коммерческую культуру эндотелиальных клеток коронарных артерий человека (human coronary artery endothelial cells, HCAEC) и культуру ECFC человека, полученных из периферической крови пациентов с ишемической болезнью сердца.

Первичные эндотелиальные клетки коронарной

артерии приобретены у Cell Applications (300K-05a, США). Согласно информации производителя, клетки получены из артерий здоровых доноров с криоконсервацией на втором пассаже (500 000 клеток в базальной среде MesoEndo Cell Basal Medium (Cell Applications, США), содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки и 10% диметилсульфоксида). Клетки размораживали и культивировали в среде для роста клеток MesoEndo Cell Growth Medium (Cell Applications, США).

Периферическую кровь для выделения культуры ECFC получали у пациентов, проходивших лечение в НИИ КПССЗ. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом (ID 657459, утвержден 28 октября 2016 г.). Все участники предоставили письменное информированное согласие до набора. Всего в исследование было включено 8 пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца, направленных на чрескожное коронарное вмешательство. Критериями включения в исследование явились возраст от 50 до 70 лет, предшествующие операции на сердце или чрескожное коронарное вмешательство. Критерии исключения: возраст старше 70 лет, острые ишемические процессы, сопутствующие опухолевые и гематологические заболевания, активное воспаление, аутоиммунные заболевания, постинфарктный кардиосклероз. Подробная характеристика включенных в исследование больных приведена в более ранней публикации [8].

ECFC получали по модифицированному протоколу M. Kolbe с соавт. [9]. Клетки выделяли с использованием градиента фикола (Histopaque 1077, Sigma, США), отмывали фосфатно-солевым буфером (PBS, Gibco, Thermo Fisher Scientific, США). Клетки ресуспендировали в культуральной среде EGM-2MV (Lonza, Швейцария), содержащей 5% фетальной бычьей сыворотки (HyClone, США), и высевали на покрытые коллагеном культуральные флаконы. Через неделю клетки пересеивали на планшеты, покрытые фибронектином. Дальнейший пересев производили по достижении 70–80% конfluenceности.

### *Культивирование в ламинарном потоке*

HCAEC и ECFC заселяли в планшеты  $\mu$ -Luer (IBIDI, Германия) в концентрации 1 млн клеток/мл согласно инструкции производителя. Перед экспериментом клетки культивировали в планшетах в течение ночи для формирования монослоя. Затем планшеты промывали средой для удаления неадгезировавших клеток и подключали в перфузионную систему IBIDI. Параметры движения культуральной среды в перфузионной системе обеспечивали действие на клетки напряжения сдвига величиной 5 дин/см<sup>2</sup>. Клетки культивировали в условиях непрерывного ламинарного потока в течение 2 суток.

В качестве контроля использовали клетки, культивируемые в течение аналогичного срока в планшетах  $\mu$ -Luer в статических условиях. Замену среды в контрольных планшетах производили дважды в день.

#### Иммунофлуоресцентный анализ

После завершения культивирования проводили иммунофлуоресцентное исследование. Клетки предварительно фиксировали 4% параформальдегидом. Для окрашивания внутриклеточно локализованных маркеров клетки пермеабилizировали обработкой 0,1% Тритоном X-100 (Sigma, США) в течение 15 мин. Далее образцы инкубировали с первичными антителами к CD31 (MA5-13188, Invitrogen, США), CD309/KDR (ab2349), коллагену IV типа (ab6586), CD144/VE-кадгерину (ab33168) в течение ночи при 4 °С, затем со вторичными антителами (антитела козы к IgG кролика, конъюгированные с AlexaFluor488, A11034, Invitrogen; антитела козы к IgG мыши, конъюгированные с AlexaFluor568, A-11031, Invitrogen) и конъюгированными с FITC антителами к фактору фон Виллебранда (ab6994) (все антитела производства Abscam, Великобритания, если не указано иное). В качестве контроля использовали образцы, обработанные 1% бычьим сывороточным альбумином, вместо первичных антител с сохранением общего протокола окрашивания. Также проводили окрашивание меченым с AlexaFluor-555 фаллоидином для выявления F-актина. Контрастирование ядер выполнено 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI) (Sigma, США) в концентрации 10 мкг/мл.

Результаты анализировали с помощью конфокального микроскопа LSM-700 (Carl Zeiss, Германия). Количественный анализ полученных изображений проводили с помощью программы ImageJ. Для оценки плотности клеточной популяции считали количество ядер клеток в поле зрения, окрашенных красителем DAPI. Полученное значение пересчитывали на 1 мм<sup>2</sup> площади. Для иммунофлуоресцентно окрашенных образцов вычисляли среднюю интенсивность флуоресцентного сигнала или процент положительно окрашенной площади. При анализе F-актина вычисляли направление ориентации волокон.

#### Статистический анализ

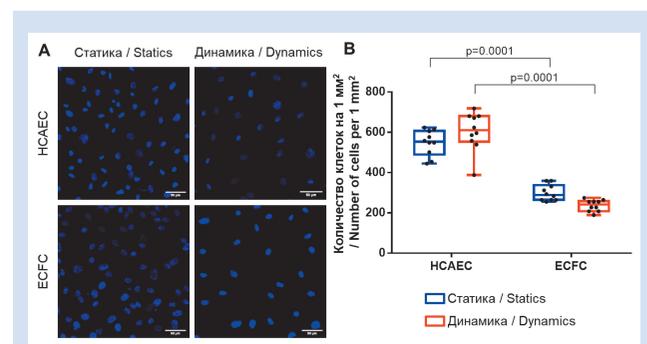
Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, США). Для оценки межгрупповых различий использовали two-way ANOVA, предварительно для определения возможности применения указанного анализа оценивали соответствие данных нормальному распределению (тест Колмогорова – Смирнова) и равенство дисперсий выборок (тест Брауна – Форсайта). Значения  $p < 0,05$  признавали статистически значимыми.

## Результаты

По результатам анализа количества клеток на единицу площади поверхности показано, что независимо от условий культивирования HCAEC и ECFC сохраняли конглоэнтный слой (рис. 1). При этом наблюдали статистически значимые отличия плотности клеточной популяции между культурами HCAEC и ECFC, причем число HCAEC превышало количество ECFC в 1,8–2,5 раза ( $p = 0,00001$ ). Значимых отличий внутри культуры между статическими и динамическими условиями культивирования не выявлено.

Далее изучены особенности реакции HCAEC и ECFC на воздействие напряжения сдвига в отношении фенотипа, секреторной активности и адгезии клеток к поверхности. Культуры HCAEC и ECFC экспрессировали эндотелиальные маркеры CD309/KDR и CD31 (рис. 2). Однако отмечены существенные различия в выраженности эндотелиального фенотипа и реакции клеток на действие потока. Так, культура HCAEC характеризовалась высоким значением экспрессии маркера CD309/KDR в статических условиях; под действием напряжения сдвига его экспрессия увеличивалась, что выразилось в усилении флуоресцентного сигнала в 1,2 раза. При этом в культуре ECFC экспрессия CD309/KDR в статических условиях была в 3 раза ниже, чем у HCAEC; напряжение сдвига также вызывало усиление сигнала в 1,4 раза. Все отличия статистически значимы ( $p = 0,0001$ ).

При анализе экспрессии CD31 отмечали другие тенденции. Так, в отличие от CD309/KDR напряжение



**Рисунок 1.** Оценка плотности культур HCAEC и ECFC в статических условиях (статика) и в условиях ламинарного потока под воздействием напряжения сдвига в 5 дин/см<sup>2</sup> (динамика): А – окраска ядерным красителем DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндол), репрезентативные микрофотографии, увеличение  $\times 200$ , масштабная линейка 50 мкм; В – количественный анализ плотности популяции. Каждая точка на графиках показывает результаты с одного поля зрения. **Примечание:** ECFC – колониеформирующие эндотелиальные клетки; HCAEC – эндотелиальные клетки коронарных артерий человека.

**Figure 1.** Density of HCAEC and ECFC cultures under static conditions (“Static”) and under laminar flow conditions, shear stress of 5 dyn/cm<sup>2</sup> (“Dynamics”). A – staining with DAPI (4', 6-diamidino-2-phenylindole), representative micrographs, magnification  $\times 200$ , scale bar 50  $\mu$ m; B – quantitative analysis of population density, each dot represents a count from one image. **Note:** ECFC – endothelial colony-forming cells; HCAEC – human coronary artery endothelial cells.

сдвига снижало экспрессию данного маркера в культуре HCAEC (уменьшение интенсивности сигнала в 1,2 раза,  $p = 0,0043$ ). В культуре ECFC экспрессия CD31 более выражена, интенсивность сигнала была выше в 1,5 раза ( $p = 0,0001$ ). Как и в случае с CD309/KDR, в культуре ECFC наблюдали увеличение экспрессии CD31 под действием потока (увеличение сигнала в 1,1 раза,  $p = 0,0001$ ).

При оценке окрашивания VE-кадгерина (CD144) продемонстрировано, что во всех случаях клетки формировали плотный слой с хорошо выраженными межклеточными контактами (рис. 3). Экспрессия маркера была более выражена в культуре ECFC (интенсивность сигнала выше в 1,5 раза,  $p = 0,0001$ ). Культура HCAEC характеризовалась относительно невысоким уровнем секреции фактора фон Виллебранда, снижавшегося под воздействием потока ( $p = 0,0001$ ). Напротив, в культуре ECFC уровень данного показателя был в 2,4 раза выше, но он также уменьшался в условиях действия напряжения сдвига ( $p = 0,0001$ ).

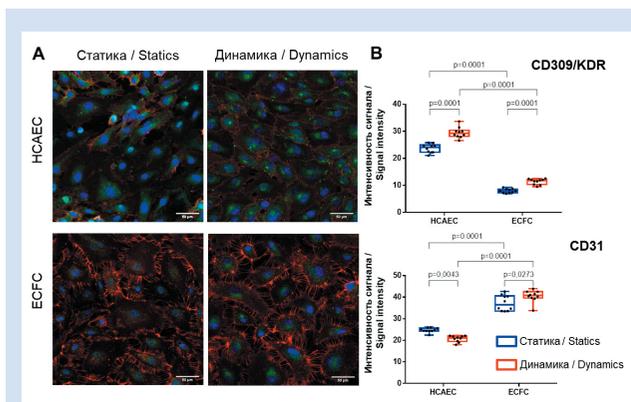
Синтетическая активность клеток оценена по уровню продукции коллагена IV типа. Показано, что и HCAEC, и ECFC активно синтезировали коллаген, образывавший во всех культурах сплошное покрытие (рис. 4, А, В). Между HCAEC и ECFC не наблюдали количественных различий по уровню продукции коллагена, однако действие ламинарного потока значимо ( $p = 0,0001$ ) увеличивало син-

тетическую активность в обеих культурах клеток. Не отмечено выраженного изменения морфологии («вытягивания») клеток под воздействием потока как у HCAEC, так и ECFC. Однако анализ F-актина продемонстрировал, что при культивировании клеток в условиях ламинарного потока их направление меняется – с уменьшением разброса и формированием преобладающей ориентации. Данная тенденция наблюдалась и у HCAEC, и у ECFC (рис. 4, С).

## Обсуждение

Разработка технологии создания эндотелизированного сосудистого протеза ставит перед исследователями комплексные задачи, включающие как работы с каркасом протеза, так и его органической частью – выбор оптимального источника клеток для заселения протеза, определение режима культивирования, который будет обеспечивать наибольшую сохранность клеточного монослоя.

Необходимость использования проточного био-реактора на этом этапе практически не вызывает сомнений, поскольку обусловлена физиологическими особенностями эндотелиальных клеток. Известно, что имитация тока крови является необходимым фактором для поддержания нормальной жизнедеятельности эндотелия [10]. Помимо этого, поскольку в тканевой инженерии целесообразно использование незрелых прогениторных клеток с учетом их высокого пролиферативного потенциала,

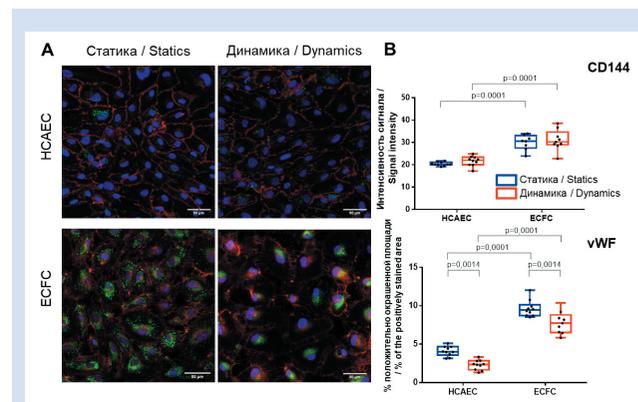


**Рисунок 2.** Иммунофлуоресцентное окрашивание культур HCAEC и ECFC в статических условиях (статика) и в условиях ламинарного потока под воздействием напряжения сдвига в 5 дин/см<sup>2</sup> (динамика) на эндотелиальные маркеры CD309/KDR (зеленый цвет) и CD31 (красный цвет), ядра клеток окрашены DAPI: А – репрезентативные микрофотографии, увеличение  $\times 200$ , масштабная линейка 50 мкм; В – количественный анализ. Каждая точка на графиках показывает результаты с одного поля зрения

**Примечание:** ECFC – колониеформирующие эндотелиальные клетки; HCAEC – эндотелиальные клетки коронарных артерий человека.

**Figure 2.** Immunofluorescent staining of CD309/KDR (green), CD31 (red) of HCAEC and ECFC cultures under static conditions (“Static”) and under laminar flow conditions, shear stress of 5 dyn/cm<sup>2</sup> (“Dynamics”). Cell nuclei are stained with DAPI. А – representative photomicrographs, magnification  $\times 200$ , scale bar 50  $\mu\text{m}$ ; В – quantitative analysis. Each dot represents a count from one image

**Note:** ECFC – endothelial colony-forming cells; HCAEC – human coronary artery endothelial cells.



**Рисунок 3.** Иммунофлуоресцентное окрашивание культур HCAEC и ECFC в статических условиях (статика) и в условиях ламинарного потока под воздействием напряжения сдвига в 5 дин/см<sup>2</sup> (динамика) на эндотелиальные маркеры vWF (зеленый цвет) и CD144 (красный цвет), ядра клеток окрашены DAPI: А – репрезентативные микрофотографии, увеличение  $\times 200$ , масштабная линейка 50 мкм; В – количественный анализ. Каждая точка на графиках показывает результаты с одного поля зрения

**Примечание:** ECFC – колониеформирующие эндотелиальные клетки; HCAEC – эндотелиальные клетки коронарных артерий человека; vWF – фактор фон Виллебранда.

**Figure 3.** Immunofluorescent staining of vWF (green), CD144 (red) of HCAEC and ECFC cultures under static conditions (“Static”) and under laminar flow conditions, shear stress of 5 dyn/cm<sup>2</sup> (“Dynamics”). Cell nuclei are stained with DAPI. А – representative photomicrographs, magnification  $\times 200$ , scale bar 50  $\mu\text{m}$ ; В – quantitative analysis. Each dot represents a count from one image

**Note:** ECFC – endothelial colony-forming cells; HCAEC – human coronary artery endothelial cells; vWF – von Willebrand factor.

воздействие напряжения сдвига важно для стимуляции созревания этих клеток [11].

Вместе с тем не существует единого представления об оптимальных параметрах ламинарного потока при формировании клеточнозаселенных тканеинженерных протезов. Известно, что физиологические значения напряжения сдвига, которым подвергаются эндотелиальные клетки, лежат в диапазоне 5–20 дин/см<sup>2</sup> [12], в том числе для эндотелиальных клеток коронарных артерий – 7–10 дин/см<sup>2</sup> [13]. Однако многие исследователи в эксперименте используют гораздо меньшие параметры [14, 15], чтобы избежать разрушения потоком несформированного эндотелиального слоя на поверхности протеза. Из этих соображений нами в эксперименте выбраны параметры потока, обеспечивающие действие на клетки напряжения сдвига величиной 5 дин/см<sup>2</sup>, поскольку такие параметры позволяют успешно предкультивировать эндотелиальный слой на поверхности каркаса, не допуская его смывания.

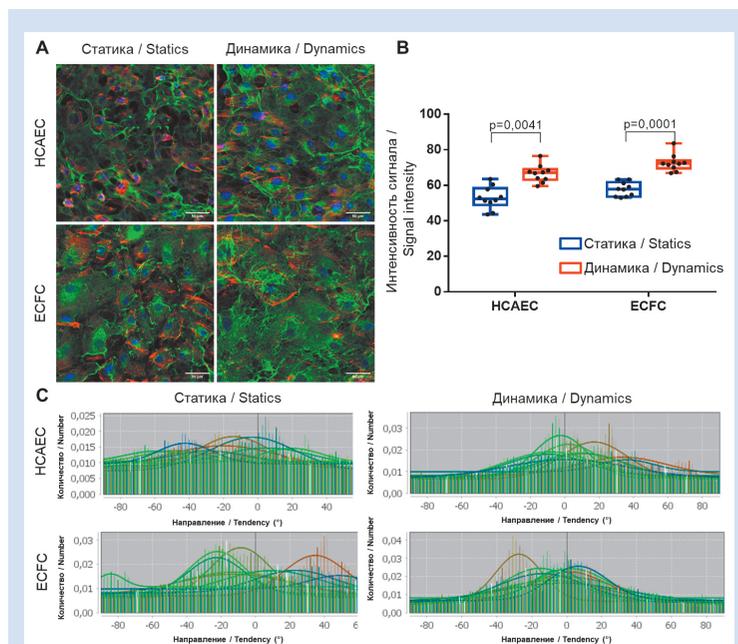
При анализе плотности клеточной популяции определено значимо большее количество клеток на 1 мм<sup>2</sup> в культуре HCAEC по сравнению с ECFC. Тем не менее обе культуры формировали плотный монослой; выявленные различия объясняются разницей морфологии клеток, поскольку колониеформирующие клетки значительно крупнее HCAEC. Отсутствие в обеих культурах различий между статическим культивированием и культивированием в потоке демонстрирует устойчивость сформированного эндотелиального монослоя.

При анализе маркеров эндотелиального фенотипа отмечены выраженные различия между культурами. Так, особенностью колониеформирующих клеток стала значительно повышенная, по сравнению с HCAEC, экспрессия CD31 и CD144, пониженная – CD309/KDR. При этом воздействие напряжения сдвига на колониеформирующие клетки вызвало ожидаемую для эндотелиальных клеток реакцию в виде увеличения экспрессии CD31 и CD309/KDR. Это согласуется с результатами исследований, показывающими, что даже относительно невысокие значения напряжения сдвига стимулируют экспрессию специфических эндотелиальных маркеров и являются мощным стимулом эндотелиальной дифференцировки клеток [16, 17].

Стоит отметить, что действие потока на HCAEC выражалось в усилении экспрессии CD309/KDR, но уменьшении CD31. По-видимому, это связано с низким, для клеток коронарных артерий, значением напряжения сдвига. В ряде исследований показано, что напряжение сдвига ниже физиологических

значений ассоциировано с нарушением функционирования эндотелия [18].

Несмотря на то что, по литературным данным, напряжение сдвига стимулирует синтез эндотелиальными клетками фактора фон Виллебранда [19], в нашем эксперименте наблюдали его значимое уменьшение при культивировании HCAEC и ECFC в условиях ламинарного потока. Известно, что фактор фон Виллебранда является важным компонентом системы гемостаза, а роль напряжения сдвига заключается не только в стимулировании его выработки, но и изменении его конформации и доступности для ADAMTS-13-опосредованного расщепления на более мелкие формы [20]. С другой стороны, дефицит фактора фон Виллебранда ассоциирован с усилением ангиогенеза, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток [21]. В совокупности это свидетельствует о необходимости применения более высоких значений напряжения



**Рисунок 4.** Иммунофлуоресцентное окрашивание культур HCAEC и ECFC в статических условиях (статика) и в условиях ламинарного потока под воздействием напряжения сдвига в 5 дин/см<sup>2</sup> (динамика) на коллаген IV типа (зеленый цвет) и F-актин (красный цвет), ядра клеток окрашены DAPI: *A* – репрезентативные микрофотографии, увеличение  $\times 200$ , масштабная линейка 50 мкм; *B* – количественный анализ синтеза коллагена. Каждая точка на графиках показывает результаты с одного поля зрения, аналогичного представленному на рисунке *A*; *C* – диаграммы, демонстрирующие преобладающую ориентацию волокон F-актина в поле зрения. Столбцы соответствуют частотам распределения ориентации волокон по направлениям, линии графика показывают преобладающее направление для каждого образца  
**Примечание:** ECFC – колониеформирующие эндотелиальные клетки; HCAEC – эндотелиальные клетки коронарных артерий человека.

**Figure 4.** Immunofluorescent staining of type IV collagen (green) and F-actin (red) of HCAEC and ECFC cultures under static conditions (“Static”) and under laminar flow conditions, shear stress of 5 dyn/cm<sup>2</sup> (“Dynamics”). Cell nucleus are stained with DAPI. *A* – representative photomicrographs, magnification  $\times 200$ , scale bar 50  $\mu\text{m}$ ; *B* – quantitative analysis of collagen synthesis. Each dot represents a count from one image. *C* – Orientation of F-actin fibers in the field of view. The columns correspond to the frequencies of the fiber orientation distribution by direction, the graph lines show the prevailing direction for each sample  
**Note:** ECFC – endothelial colony-forming cells; HCAEC – human coronary artery endothelial cells.

сдвига на поздних этапах формирования тканеинженерного протеза сосуда для нормализации синтетической активности и адаптации к физиологическим параметрам.

Кроме того, исследована синтетическая активность клеток в отношении коллагена IV типа. Показано, что НСАЕС и ЕСФС не отличались по уровню выработки коллагена, а также демонстрировали одинаковую реакцию на действие напряжения сдвига, стимулировавшего его синтез. Поскольку коллаген IV типа выступает одним из основных компонентов базальной мембраны [22], образование в эксперименте его плотного покрытия может рассматриваться как благоприятный признак с точки зрения эндотелизации тканеинженерных протезов сосудов.

Специфической реакцией эндотелиальных клеток на действие напряжения сдвига является изменение формы и ориентации клеток. В нашем эксперименте морфологические отличия и характерное вытягивание вдоль потока жидкости были слабо выражены, что объясняется высокой плотностью клеточного слоя и низким значением стимула. Тем не менее зарегистрированы значительные цитоскелетные перестройки, в частности отражаемые ориентацией F-актина. Анализ ориентации волокон F-актина показал, что при культивировании в статических условиях клетки ориентированы хаотично. При культивировании в потоке наблюдалась преимущественная ориентация волокон F-актина по направлению потока, при этом эта тенденция была характерна для всех полей зрения. Подобная перестройка наблюдалась в культурах НСАЕС и ЕСФС.

#### Информация об авторах

*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**

*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**

*Ханова Марьям Юрисовна*, младший 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**

*Антонова Лариса Валерьевна*, доктор медицинских наук заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID**

#### Заключение

Можно заключить, что в условиях ламинарного потока ЕСФС демонстрируют характерный ответ на действие напряжения сдвига, заключающийся в изменении морфологии, фенотипа и секреторной активности клеток. Несмотря на некоторые особенности этой популяции, в целом изменения аналогичны тем, которые показали в эксперименте эндотелиальные клетки коронарных артерий. Таким образом, ЕСФС из периферической крови представляются перспективным материалом для использования в тканевой инженерии кровеносных сосудов.

#### Конфликт интересов

Е.А. Великанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

#### Author Information Form

*Velikanova Elena A.*, PhD, researcher at the Laboratory of Cellular Technologies, the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID**

*Matveeva Vera G.*, PhD, senior researcher at the Laboratory of Cellular Technologies, the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID**

*Khanova Mariam Yu.*, junior researcher at the Laboratory of Cellular Technologies, the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID**

*Antonova Larisa V.*, PhD, Head of the Laboratory of Cellular Technologies, the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID**

## Вклад авторов в статью

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

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

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

*АЛВ* – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

## Author Contribution Statement

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

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

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

*ALV* – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Melly L., Torregrossa G., Lee T., Jansens J., Puskas J. Fifty years of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis.* 2018; 10(3): 1960–1967. doi:10.21037/jtd.2018.02.43
- Ong C.S., Zhou X., Huang C.Y., Fukunishi T., Zhang H., Hibino N. Tissue engineered vascular grafts: current state of the field. *Expert Rev Med Devices.* 2017; 14(5): 383–392. doi:10.1080/17434440.2017.1324293.
- Pashneh-Tala S., MacNeil S., Claeysens F. The Tissue-Engineered Vascular Graft—Past, Present, and Future. *Tissue Eng Part B Rev.* 2016; 22(1): 68–100. doi:10.1089/ten.teb.2015.0100
- Sanchez P.F., Brey E.M., Briceno J.C. Endothelialization Mechanisms in Vascular Grafts. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2018; 12: 2164–2178. doi:10.1002/term.2747
- Hasan A., Memic A., Annabi N., Hossain M., Paul A., Dokmeci M.R., Dehghani F., Khademhosseini A. Electrospun scaffolds for tissue engineering of vascular grafts. *Acta Biomater.* 2014; 10(1): 11–25. doi:10.1016/j.actbio.2013.08.022.
- Dimitrievska S., Niklason L.E. Historical Perspective and Future Direction of Blood Vessel Developments. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 8(2): a025742. doi: 10.1101/cshperspect.a025742.
- Peters E.B. Endothelial Progenitor Cells for the Vascularization of Engineered Tissues. *Tissue Eng Part B Rev.* 2018; 24(1): 1–24. doi:10.1089/ten.teb.2017.0127
- Matveeva V, Khanova M, Sardin E, Antonova L, Barbarash O. Endovascular Interventions Permit Isolation of Endothelial Colony-Forming Cells from Peripheral Blood. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(11): 3453. doi: 10.3390/ijms19113453
- Kolbe M., Dohle E., Katerla D., Kirkpatrick C.J., Fuchs S. Enrichment of outgrowth endothelial cells in high and low colony-forming cultures from peripheral blood progenitors. *Tissue Eng Part C Methods.* 2010; 16(5): 877–886
- Fang Y., Wu D., Birukov K.G. Mechanosensing and Mechanoregulation of Endothelial Cell Functions. *Compr Physiol.* 2019; 9(2): 873–904. doi:10.1002/cphy.c180020
- Yamamoto K., Takahashi T., Asahara T., Ohura N., Sokabe T., Kamiya A., Ando J. Proliferation, differentiation, and tube formation by endothelial progenitor cells in response to shear stress. *J. Appl. Physiol.* 2003; 95(5): 2081–2088. doi:10.1152/jappphysiol.00232.2003
- Fisher A.B., Chien S., Barakat A.I., Nerem R.M. Endothelial cellular response to altered shear stress. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001; 281(3): L529–L533. doi: 10.1152/ajplung.2001.281.3.L529.
- Roux E., Bougaran P., Dufourcq P., Couffinhal T. Fluid Shear Stress Sensing by the Endothelial Layer. *Front Physiol.* 2020; 11: 861. doi:10.3389/fphys.2020.00861
- Liu H., Gong X., Jing X., Ding X., Yao Y., Huang Y., Fan Y. Shear stress with appropriate time-step and amplification enhances endothelial cell retention on vascular grafts. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017; 11(11): 2965–2978. doi:10.1002/term.2196
- Melchiorri A.J., Bracaglia L.G., Kimerer L.K., Hibino N., Fisher J.P. In vitro endothelialization of biodegradable vascular grafts via endothelial progenitor cell seeding and maturation in a tubular perfusion system bioreactor. *Tissue Eng Part C Methods.* 2016; 22(7): 663–70. doi: 10.1089/ten.tec.2015.0562
- Obi S., Masuda H., Shizuno T., Sato A., Yamamoto K., Ando J., Abe Y., Asahara T. Fluid shear stress induces differentiation of circulating phenotype endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012; 303(6): C595–606. doi:10.1152/ajpcell.00133.2012
- Egorova A.D., DeRuiter M.C., De Boer H.C., Van De Pas S., Gittenberger-De Groot A.C., Van Zonneveld A.J., Poelmann R.E., Hierck B.P. Endothelial colony-forming cells show a mature transcriptional response to shear stress. *Vitr. Cell. Dev. Biol. - Anim.* 2012; 48(1): 21.
- Brown R.A., Shantsila E., Varma C., Lip G.Y. Current Understanding of Atherogenesis. *Am J Med.* 2017; 130(3): 268–282
- Choi S.J., Lillicrap D. A sticky proposition: The endothelial glycocalyx and von Willebrand factor. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 781–785. doi:10.1111/jth.14743.
- Shim K., Anderson P.J., Tuley E.A., Wiswall E., Evan Sadler J. Platelet-VWF complexes are preferred substrates of ADAMTS13 under fluid shear stress. *Blood.* 2008; 111(2): 651–657. doi:10.1182/blood-2007-05-093021
- Starke R.D., Ferraro F., Paschalaki K.E., Dryden N.H., McKinnon T.A., Sutton R.E., Payne E.M., Haskard D.O., Hughes A.D., Cutler D.F., Laffan M.A., Randi A.M. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood.* 2011; 117(3): 1071–1080. doi: 10.1182 / blood-2010-01-264507
- Stratman A.N., Davis G.E. Endothelial cell-pericyte interactions stimulate basement membrane matrix assembly: Influence on vascular tube remodeling, maturation and stabilization. *Microsc Microanal.* 2012; 18(1): 68–80. doi:10.1017/S1431927611012402

**Для цитирования:** Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Антонова Л.В. Влияние напряжения сдвига на свойства колониеформирующих эндотелиальных клеток в сравнении с эндотелиальными клетками коронарных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(4): 90–97. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-90-97

**To cite:** Velikanova E.A., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Antonova L.V. Effects of shear stress on the properties of colony-forming endothelial cells in comparison with coronary artery endothelial cells. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4): 90–97. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-90-97



УДК 577.218

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-98-104

## ACTIVATION OF NOTCH SIGNALING IN ENDOTHELIUM CAUSE UPREGULATION OF N-TERMINAL ACETYLATED HISTONE 1

A.A. Lobov<sup>1</sup>, D.A. Perepletchikova<sup>1</sup>, E.A. Repkin<sup>2</sup>, A.B. Malashicheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, 4, Tikhoretsky Ave., St. Petersburg, Russian Federation, 194064; <sup>2</sup> St. Petersburg State University, 7-9, Universitetskaya Embankment, St. Petersburg, Russian Federation, 199034

### Highlights

• Notch signaling is known to be important regulator of endothelium homeostasis and cardiovascular disease. Particularly, Notch seems to be associated with pathological changes in endothelium epigenome although no such Notch effects have been found. We have discovered that activation of Notch signaling alters histone 1 repertoire in the human endothelial cells and this is the first example of epigenomic Notch targets.

### Aim

The disturbance of blood flow and alteration of physiological shear stress is one of the main reasons for endothelial dysfunction. Mechanosensitive and dose-dependent Notch pathway is assumed to be an important player of endothelial dysfunction progression, but the molecular mechanisms of the influence of Notch dysregulation on endothelium are still not understood. In particular, there is no data about possible targets of Notch in the endothelial epigenome.

### Methods

Here we focused on the analysis of changes in histone code of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) after activation of Notch. For this purpose, we transduced cells by lentiviruses with construction for Notch 1 intracellular domain (NICD) overexpression or by empty vector (control). Then we isolated histone enriched fraction and secretome proteins and performed their shotgun proteomics analysis on timsToF Pro instrument. Proteomics data are available via ProteomeXchange with identifier PXD032978.

### Results

We found the shift in proteomics profile of HUVEC caused by Notch activation and, particularly, the increase in the levels of N-terminal acetylated forms of histone 1: H1-0, H1-3, H1-4, H1-5, H1-10. We also found changes in the cell secretome profile which are associated with the decrease in proangiogenic effect of HUVEC secretome.

### Conclusion

Our data identified epigenomic Notch targets and we assume that changes in H1 repertoire might be associated with cardiovascular disease progression *in vivo*.

### Keywords

Notch • Histone 1 • Endothelium • HUVEC • Histone code • Epigenome • Secretome • Shear stress

Received: 12.08.2022; received in revised form: 06.09.2022; accepted: 04.10.2022

### Список сокращений

HUVEC – human umbilical vein endothelial cells	PTMs – post-translational modifications
NICD – Notch intracellular domain	LC-MS/MS – liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry

### Introduction

Vasculature permeates our entire body and is involved in homeostasis and the progression of various diseases. Endothelial cells line the vessels and play a substantial role in the development and maintenance of the cardiovascular system. Due to its localization, the endothelium maintains a barrier between blood

and peripheral tissues. It directly controls the transport of nutrients (such as sugars and amino acids) and transfers systematic signals from various hormones and cytokines.

Endothelial function is controlled by various signal cascades and stimuli and Notch signaling and mechanical shear stress are among the main ones [1, 2].

Physiologically high shear stress is necessary for normal endothelium function and production of NO, endothelium-derived relaxing factors (EDRFs), endothelin-1 (ET-1) etc. [1, 2]. Endothelial dysfunction is associated with various forms of cardiovascular disease from atherosclerosis to chronic heart failure [2, 3]. Decrease in shear stress, particularly due to the disturbance of the blood flow by bends or vascular obstruction, leads to atherosclerosis and endothelial dysfunction [2]. In clinical studies, low shear stress correlated with plaque burden in patients with coronary artery disease [2].

Notch signaling may act as a mechanosensor [4, 5] and therefore is assumed to be one of the central signal pathways associated with endothelial dysfunction [1]. For Notch-signal transduction, receptors on the cell-membrane surface (Notch1-4 in mammals) should interact with their ligands on the surface of another cell (Delta-like ligand 1, 3, 4, and Jagged 1, 2 in humans). This interaction leads to the cleavage of Notch-receptor by gamma-secretase and release of Notch intracellular domain (NICD) which then migrates to the nucleus where it forms transcription activation complex with CSL and MAML proteins [4]. Unlike most signaling pathways, Notch-pathway has no signal amplification stage (has dose-dependent effects [6]) and is sensitive to mechanical stimuli [4].

While the association of shear stress, Notch and endothelial dysfunction is well known, molecular mechanisms connecting these factors are still not understood. For example, it has been demonstrated that mutations in *Notch1* in valve leaflet endothelium are associated with general dysregulation of gene networks leading to calcific aortic valve disease progression. In turn, the recovery of normal gene networks in endothelium by XCT790 prevents calcific aortic valve disease progression [7]. One might assume that long-term dysregulation of Notch in endothelium causes changes in the epigenetic profile of the cells. While epigenetic changes in shear stressed environments are known to be involved in endothelial dysfunction [8], the possible connection of Notch and epigenetic changes in endothelium has not yet been tested.

Therefore, here we analyzed how activation of Notch signaling influences histone code of endothelial cells *in vitro*. We found that activation of Notch increased the level of N-acetylated forms of Histone 1: H1-0, H1-3, H1-4, H1-5, H1-10. We also found downregulation of telomere-complex components (Hsp90 and p23), and changes in chromatin remodeling proteins: upregulation of SMARCD2 and downregulation of SMARCA5. Those changes were also associated with changes in the secretome profile of endothelium and might have broad biomedical significance in case of endothelial dysfunction.

## Methods

### Cell culturing

Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were bought in Pokrovsky Stem Cell Bank. HUVEC were seeded on 6-well plates (Eppendorf, Germany) gelatinized by 0.2% gelatin (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) in phosphate-buffered saline (PBS; Rusmedbio, St. Petersburg, Russia) in the  $20 \times 10^5$  density and cultured with endothelial cell culture medium with endothelial cell growth supplement (ScienCell, Carlsbad, CA, USA) with addition of 1% of L-glutamine (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) and 1% penicillin/streptomycin (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). The incubation was performed at 37°C in humid air containing 5% CO<sub>2</sub>.

### Lentiviral transduction

For the Notch pathway activation we used lentiviral transduction with construction for Notch1 intracellular domain (NIICD) overexpression or with empty constructions (control). This method of Notch activation was described in details before [6].

Shortly, we used a three-plasmid system for lentiviral production in HEK 293-T cell line with polyethylenimine (PolySciences, Warrington, PA, USA) transfection [9]. Lentiviral packaging plasmids (pMD2.G and pCMV-dR8.74psPAX2) were a generous gift from Prof. Didier Trono (École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Switzerland). Modified pLVTHM plasmid was used for NICD overexpression. Open reading frame for murine NIICD was amplified from reversely transcribed mouse ES cells mRNA and inserted to pLVTHM vector [10]. 15 ug pLVTHM with NICD or empty vector (for control transfection), 9.73 ug of pCMV-dR8.74psPAX2 and 5.27 ug of pMD2.G were mixed with 60 UL of polyethylenimine and added to HEK293-T cells in 70-80% confluence. One the second morning (16 h. after transfection) the medium was changed to the fresh medium. After 24 h. conditioned medium with produced lentivirus were collected and concentrated from the supernatant by ultracentrifugation, resuspended in 1% BSA/PBS and frozen in aliquots at -80 °C. The virus titer was defined by GFP-expressing virus; the efficiency of cell transduction was 85–90% by GFP.

### qPCR

Notch pathway activation was verified by qPCR quantification of HEY1 expression (one of the main Notch targets). RNA from cultured cells was isolated using ExtractRNA (Eurogen, Moscow, Russia) and was used for reverse transcription (MMLV RT kit, Eurogen, Moscow, Russia). Real-time PCR was performed in the LightCycler 96 system (Roche, Basel, Switzerland) with SYBR Green visualization (qPCRmix-HS SYBR,

Eurogen, Moscow, Russia). We used primers for HEY1 (forward: 5' TGAGCTGAGAAGGCTGGTAC 3', reverse: 5' ATCCCAAACCTCCGATAGTCC 3') level of which was calculated relatively to HPRT (forward: 5' TGACACTGGCAAAACAATGCA 3', reverse: 5' GGCCTTTTCACCAGCAAGCT 3'). The fold change in gene expression (compared to control samples) was calculated using the  $\Delta\Delta C_t$  method.

We found a 20-fold increase in HEY1 level which correlated with our previous data in these experimental conditions and confirmed activation of Notch pathway.

#### *Protein isolation*

For secretome collection, in 48 h. of incubation after lentiviral transduction conditioned medium was collected ( $n = 6$ ), centrifuged on 500g and then on 1500g for 15 min to remove cell contaminations. Then protein was precipitated by 4 volumes of iced cold acetone (LC-MS Grade; LiChrosolv) and washed with methanol (LC-MS Grade; LiChrosolv). Protein pellet was air-dried and resuspended in 8M Urea (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) in 50 mM ammonium bicarbonate (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA).

Histone isolation was performed in the same cells by Histone Extraction Kit ( $n = 2$ ; ab113476; Abcam, Cambridge, UK) according to the manufacturer recommendations.

#### *Sample preparation for shotgun proteomics*

Protein concentrations were measured by Qubit fluorimeter (Thermo Fisher Sci, Waltham, MA, USA) with QuDye Protein Quantification Kit (Lumiprobe, Moscow, Russia). We used 20  $\mu\text{g}$  of each secretome and 2.5  $\mu\text{g}$  of each histone enriched fraction were used for sample preparation. Samples were incubated for 1 h at 37°C with 5 mM DTT (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) with subsequent incubation in 15 mM iodoacetamide for 30 min in the dark at room temperature (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA), followed by quenching with 5 mM DTT. The samples were diluted with seven volumes of 50 mM ammonium bicarbonate and incubated for 16 h at 37°C with Trypsin Gold in ratio 1:50 (Promega, Madison, WI, USA).

Tryptic peptides were desalted by solid-phase extraction using stage tips. Stage-tips were prepared by filling of polypropylene Vertex pipette tips (200  $\mu\text{L}$ ; SSIbio, USA) with six layers of C18 reversed-phase excised from Empore 3M C18 extraction disks (3M-Corporation, Maplewood, MN, USA). The desalted peptides were evaporated in a Labconco Centrivan Centrifugal Concentrator (Labconco, USA) and dissolved in water/0.1% formic acid (LC-MS Grade; LiChrosolv) to approximate final concentration of 250 ng/ $\mu\text{L}$  for further LC-MS/MS analysis.

#### *LC-MS/MS analysis*

Approximate 500 ng of peptides were used for

shotgun proteomics analysis by LC-MS/MS with ion mobility in TimsToF Pro mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) with nanoElute UHPLC system (Bruker Daltonics, Bremen, Germany). UHPLC was performed in two-column separation mode with Acclaim™ Pep-Map™ 5 mm Trap Cartridge (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) and Bruker Ten separation column (C18 ReproSil AQ, 100 mm  $\times$  0.75 mm, 1.9  $\mu\text{m}$ , 120 Å; Bruker Daltonics, Bremen, Germany) in gradient mode with 400 nL/min flow rate with column temperature at 50°C. Phase A was water/0.1% formic acid, phase B was acetonitrile/0.1% formic acid (LC-MS Grade; LiChrosolv). The gradient was from 2% to 35% phase B for 35 min, then to 95% of phase B with subsequent wash with 95% phase B for 10 min. The column was equilibrated with 4 column volumes before each sample. CaptiveSpray ion source was used for electrospray ionization with 1600 V of capillary voltage, 3 l/min N<sub>2</sub> flow, and 180 °C source temperature. The mass spectrometry acquisition was performed in automatic DDA PASEF mode with 1.1 s cycle in positive polarity with the fragmentation of ions with at least two charges in  $m/z$  range from 100 to 1700 and ion mobility range from 0.60 to 1.60 1/K0. The analysis of samples of histone enriched fraction was performed in analytical triplicates.

The mass spectrometry proteomics data have been deposited to the ProteomeXchange Consortium via the PRIDE partner repository with the dataset identifier PXD032978 and 10.6019/PXD032978.

#### *Protein identification*

Protein identification was performed in Peaks Xpro software (Bioinformatics Solutions Inc., Waterloo, ON, Canada) with parent mass error tolerance 10 ppm and fragment mass error tolerance 0.05 ppm, protein and peptide FDR less than 1%, two possible missed cleavage sites, proteins with at least two unique peptides were included for further analysis. Cysteine carbamidomethylation was set as fixed modification. Methionine oxidation, acetylation of protein N-term, asparagine, and glutamine deamidation were set as variable modifications. For histone data analysis we used human protein SwissProt database (uploaded on 2 March 2021; 20,394 sequences) while for secretome analysis we mixed human and bovine databases to exclude proteins from bovine serum. CRAP contaminants database was used for both searches (version of 4 March 2019).

#### *2.8 Statistical analysis*

Peak area was used for further statistical analysis in R (version 4.1.2) [11]. For secretome study we used proteins identified in no less than 75% of samples while for proteomics analysis of histone enriched fraction we used proteins identified in no less than 80% of samples. Then we performed imputation of missed values

by k-nearest neighbors by the “impute” package for both datasets. Secretomes and proteomes of histone enriched fraction from control HUVEC and cells with activated Notch signaling were compared by principal component analysis (package MixOmics) and differential expression analysis (Limma package).

We revealed potential differences in N-terminal acetylated forms of histone 1, thus, for analysis of differentially expressed N-acetylated peptides we extracted such peptides from the original dataset. We used peptides identified in no less than 75% of samples. Missed values were replaced by zero. Differential expression analysis of N-acetylated peptides was performed by the “limma” package.

Reproducible code for data analysis is available from [github.com](https://github.com/ArseniyLobov/Analysis-of-changes-in-HUVEC-histone-code-under-Notch-activation) (<https://github.com/ArseniyLobov/Analysis-of-changes-in-HUVEC-histone-code-under-Notch-activation>).

Functional annotation was performed by the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery v6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>, accessed on 28 March 2022) GO “biological processes” database.

## Results

### *Changes of HUVEC proteomics profile during activation of Notch signaling*

We obtained protein extract enriched in histones, but it also included some other proteins. Our dataset included 1013 proteins after exclusion of proteins identified by less than two unique peptides and missed values in more than two samples.

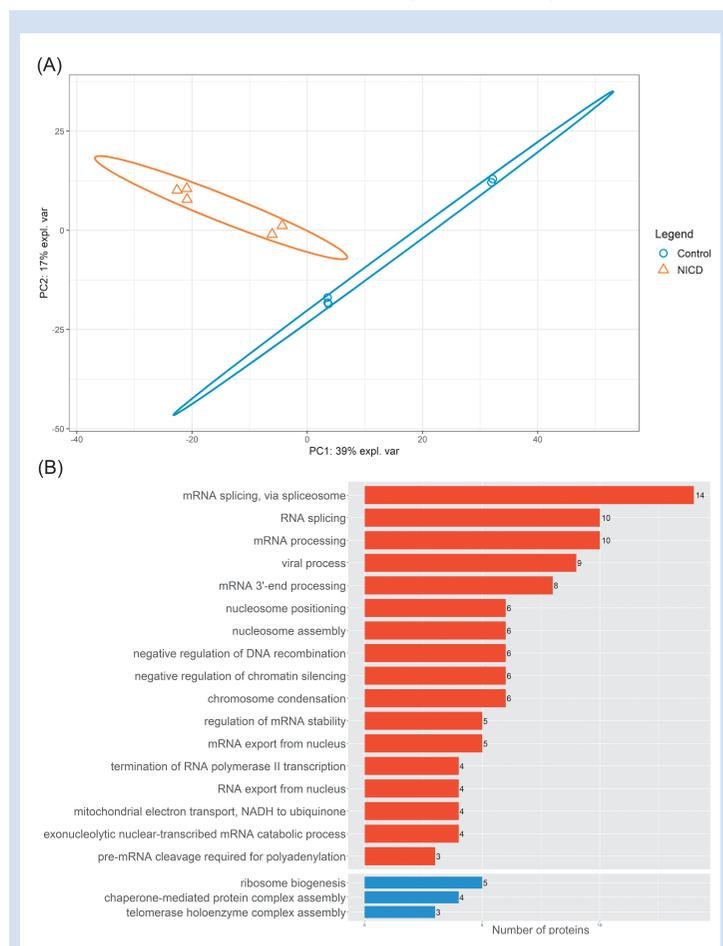
We performed enrichment analysis of this dataset against GO “cellular compartment” database and found that most of the proteins had nuclear (589 proteins, p-Value = 2,5E-85) or cytosol (551 proteins, p-Value = 4,3E-79) localization. Other various compartments were also presented but much less enriched in our dataset such as extracellular exosome (362 proteins, p-Value = 3,6E-101), membrane (353 proteins, p-Value = 3,6E-79), extracellular region (121 proteins, p-Value = 9,6E-2) and mitochondrion (103 proteins, p-Value = 1,8E-4). Thus, obtained data is also informative for analysis of overall changes in HUVEC’s physiology caused by activation of Notch signaling.

HUVECs before and after activation of Notch formed separate clusters in the principal component analysis (figure 1A). We found statistically significant 83 upregulated and 79 downregulated proteins presented in the supplementary materials 1 (adjusted P-value <0.05, LogFC > |1|; supplementary table S1 available via <https://github.com/ArseniyLobov/Analysis-of-changes-in-HUVEC-histone-code-under-Notch-activation>). Pathway enrichment

analysis against GO “biological processes” database revealed that upregulated processes were associated with mRNA synthesis and processing and mitochondrial electron transport; while down regulated proteins were associated with translation (chaperone complex assembly and ribosome) and telomerase complex (figure 1B).

Among specific upregulated proteins we would like to emphasize several forms of histone 1: H1-0 (LogFC 2.15, adj. P-value 0.01), H1-3 (LogFC 1.98, adj. P-value 0.017), H1-1 (LogFC 1.68, adj. P-value 0.005), H1-5 (LogFC 1.5, adj. P-value 0.006), H1-2 (LogFC 1.42, adj. P-value 0.002), H1-10 (LogFC 1.36, adj. P-value 0.015); and SMARCD2 – SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin (LogFC 2, adj. P-value 0.034; supplementary materials 1).

Among downregulated proteins we singled out MYB Binding Protein 1a (MYBBP1A; LogFC –1, adj. P-value 0.001), SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily A, Member 5 (SMARCA5; LogFC –2.3, adj. P-value 0.006), Heat Shock Protein 90 Alpha Family Class A Member 1 (HSP90AA1; LogFC –2.9, adj. P-value 0.01),



**Figure 1.** Comparison of proteomic profiles of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) with or without activation of Notch pathway. (A) Principal component analysis of HUVEC transduced by lentivirus with construction for Notch1 intracellular domain overexpression (NICD) or by empty lentivirus (Control). (B) Results of pathway enrichment analysis of proteins upregulated (red, upper pathways) or downregulated (blue, bottom pathways) after NICD overexpression against GO “biological processes” database

Profilin 1 (PFN1; LogFC  $-1.5$ , adj. P-value 0.04), Zyxin (ZYG; LogFC  $-2.3$ , adj. P-value 0.02).

#### *Activation of Notch caused downregulation of secretome proteins, necessary for normal endothelium functioning*

One of the central roles of endothelium *in vivo* is to regulate biological processes in blood and in the vessel wall. Thus, we also performed the analysis of HUVEC secretome in control and under activation of Notch-signaling. Due to the sensitivity of endothelium to depleted medium we analyzed standard condition medium with highly abundant serum proteins. Thus, we were able to include to statistical analysis only 159 proteins and to identify three endothelium secretome proteins downregulated by activation of Notch signaling: Pentraxin-related protein (PTX3; LogFC  $-2.35$ , adj. P-value  $5.6E-6$ ), Plasminogen activator inhibitor 1 (SERPINE1; LogFC  $-1.68$ , adj. P-value 0.00014), Thrombospondin-1 (THBS1; LogFC  $-2.47$ , adj. P-value 0.041).

Pathway enrichment analysis of these proteins revealed, that they are associated with atherosclerosis and positive regulation of angiogenesis.

#### *Activation of Notch signaling increase Histone 1 N-terminal acetylation*

Changes in histone 1 repertoire are related to epigenetic changes as well as their post-translational modifications (PTMs). We have not found any changes in histone 2, 3 and 4 PTMs after Notch activation, but found differences in N-acetylated forms of Histone 1. Thus, we performed qualitative analysis of N-terminal acetylated peptides identified by our data. 162 such peptides were included in statistical analysis. We found 22 differentially expressed N-acetylated peptides (adj.P.Val  $<0.05$  and LogFC  $>|1|$ ; supplementary materials 1) 9 of which were peptides of various forms of histone 1 (*table*).

## Discussion

Blood flow changes causing shear stress are the main factor of endothelial dysfunction [4]. Dose-dependent Notch pathway assumed to be chemosensory effector of shear stress [3]. While epigenetic changes are known to be important in endothelial dysfunction progression, we

are the first to describe possible changes in endothelial epigenome caused by Notch pathway activation. We found that Notch increase level of N-acetylated forms of histone1 (H1-0, H1-3, H1-4, H1-5, H1-10).

Notch signaling is known to be regulated by epigenetic in the level of Notch component expression or expression of Notch target genes [12, 13]. Nevertheless, we found only several examples were activation of Notch pathway caused epigenetic changes. Ting et al. (2018) demonstrated that DLL4 (Notch-ligand able to increase NICD level in recipient cell) dynamically increase H3K4 methylation in specific locus through upregulation of SMYD3 [14]. Similarly, Kim et al. (2012) found that activation of Notch1 suppressed the expression of WNT target genes in human colorectal cancer cells through histone methyltransferase SET domain bifurcated 1 (SETDB1) [15]. Thus, we assume that in the endothelial context there are some protein targets which may implement changes in level of N-acetylated H1 described by us.

N-terminal modifications of histones remain a relatively understudied area of research, especially in case of histone 1. It is known that H1 N-terminal acetylation may occur by initiator methionine or other N-terminal amino acids if initiator methionine was excised by aminopeptidases [16]. Most of N-acetylated peptides found by us were acetylated by serine (*table*), but biological relevance of it remains unknown. One of the most studied sites of H1 acetylation is acK34 of histone 1.4. Acetylation of this site assumed to activate transcription [17], but these data are not relevant to N-terminal acetylation in endothelial model which we describe here.

In some cases, H1 acetylation molecular participants have been studied: for example, acetyltransferase GCN5 acetylates H1.4 in human cells from several different lines [18]; nucleosome assembly protein 1 (NAP-1) inhibits acetylation of H1 by acetyl-transferase p300 in *Drosophila* cells [19]. We have not identified upregulated acetyl-transferase or aminopeptidases which might be associated with H1 acetylation, but we found downregulation of N-alpha-acetyltransferase 10 (NAA10) and methionine aminopeptidase 2 (METAP2) – proteins which technically able to acetylate N-terminal end

N-terminal acetylated peptides of Histone 1 which change their expression during Notch pathway activation.

Uniprot accession	Gene name	Peptide sequence	logFC	adj.P.Val
P16401	H1-5	M.S(+42.01)ETAPAETATPAPVEKSPAKK.K	3,00	4,38E-05
		M.S(+42.01)ETAPAETATPAPVEKSPAK.K	1,86	8,54E-07
		M.S(+42.01)ETAPAETATPAPVEK.S	1,08	0,0054
P16402	H1-3	M.S(+42.01)ETAPLAPTIPAPA EKTPVKK.K	1,49	0,0049
		M.S(+42.01)ETAPLAPTIPAPA EKTPVK.K	1,47	0,0013
P07305	H1-0	M.T(+42.01)ENSTSAPAAKPK.R	2,25	0,0112
		M(+42.01)TENSTSAPAAKPK.R	1,75	0,0085
P10412	H1-4	M.S(+42.01)ETAPAAPAAPAPA EKTPVKK.K	1,15	0,0047
Q92522	H1-10	M.S(+42.01)VELEEALPVTTAEGMAK.K	1,12	0,0436

and remove N-terminal methionine respectively. Therefore, we assume that changes in histone repertoire might be associated with some changes in acetyltransferase and aminopeptidase activity, but it needs additional confirmation.

In case of endothelial dysfunction and effect of shear stress, researchers generally focus on PTMs of core histones (e.g. H3) [8] and we found no data about PTMs of H1 in that context. Still, we found some changes in proteomics profile which might be associated with endothelial dysfunction. We found downregulation of protein components of telomerase active complex – Hsp90 (HSP90AA1 and HSP90AB1) and p23 (PTGES3; figure 1) [20]. Decrease of telomerase activity is associated with endothelial aging and senescence *in vitro* and associated with atherosclerosis *in vivo* [21]. We also found downregulation of Zyxin – mechanotransducer associated with reactions to stretch-induced stress [22].

Finally, we found that Notch induced downregulation of secreted endothelial proteins: Pentraxin-related protein (PTX3), Plasminogen activator inhibitor 1 (SERPINE1) and Thrombospondin-1 (THBS1). Similar pattern of Notch dependent decrease in expression of secreted SERPINE1 and PTX3 was

already demonstrated in other models [23, 24]; while thrombospondin-1 was demonstrated to be involved in mechanotransduction [25]. Therefore, our data is in a good accordance with previous investigations. Downregulation of these factors lead to dysregulation of vascular remodeling and endothelium proliferation and thus associated with atherosclerosis and endothelial dysfunction [23–25].

## Conclusions

Notch signaling is mechanosensitive pathway associated with endothelium dysfunction and atherosclerosis. We found that its activation in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) cause changes in epigenetic profile by increase in level of N-acetylated histone 1 as well as in HUVEC proteomic profile and secretome. We argue that changes in histone 1 repertoire might be associated with atherosclerosis and endothelium dysfunction *in vivo* and seems fruitful to additional study in clinical samples. Summary of our study is presented in figure 2.

## Acknowledgments

Shotgun proteomics were performed in the research center «Molecular and cell technologies» of St. Petersburg State University Research Park.

## Conflicts of interest

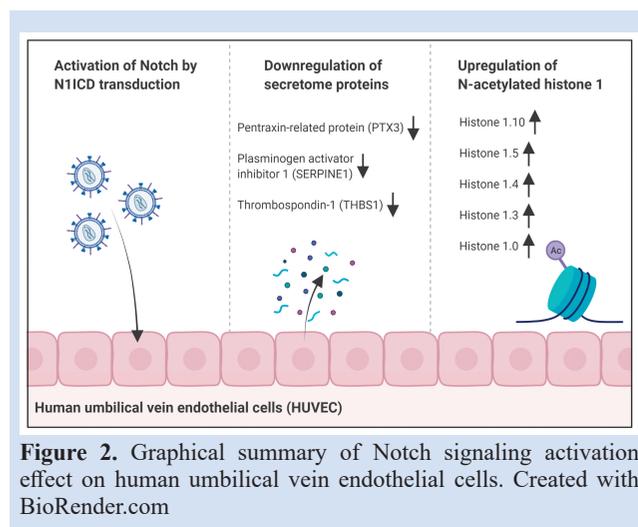
A.A. Lobov declares no conflict of interest. D.A. Perepletchikova declares no conflict of interest. E.A. Repkin declares no conflict of interest. A.B. Malashicheva declares no conflict of interest.

## Funding

The work was supported by the Russian Science Foundation (RSF) research grant 18-14-00152 (PI A.B. Malashicheva).

## Supplementary Materials

Table S1: the results of differentially expressed genes analysis and pathway enrichment analysis.



**Figure 2.** Graphical summary of Notch signaling activation effect on human umbilical vein endothelial cells. Created with BioRender.com

## Author Information Form

Lobov Arseniy A., Ph.D., senior researcher, Laboratory of regenerative biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0930-1171

Perepletchikova Daria A., junior researcher, Laboratory of regenerative biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5056-3368

Repkin Egor A., specialist, Resource center “Development of molecular and cell technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8599-3173

Malashicheva Anna B., Ph.D., Head of the Laboratory of regenerative biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0820-2913

## Author Contribution Statement

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

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fortini F, Veceli Dalla Sega F, Marracino L, Severi P, Rapezzi C., Rizzo P, Ferrari R. Well-Known and Novel Players in Endothelial Dysfunction: Updates on a Notch(ed) Landscape. *Biomedicines*. 2021; 9(8):997. doi:10.3390/biomedicines9080997
2. Souilhoul C, Serbanovic-Canic J, Fragiadaki M, Chico T.J., Ridger V., Roddie H., Evans P.C. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(1):52-63. doi:10.1038/s41569-019-0239-5
3. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial Dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004; 15(8):1983-1992. doi:10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA
4. Sprinzak D., Blacklow S.C. Biophysics of Notch Signaling. *Annu Rev Biophys*. 2021; 50(1):157-189. doi:10.1146/annurev-biophys-101920-082204
5. Mack J.J., Mosqueiro T.S., Archer B.J., Jones W. M., Sunshine H., Faas G. C., Briot A., Aragón R. L., Su T., Romay M. C., McDonald A. I., Kuo C. H., Lizama C. O., Lane T. F., Zovein A. C., Fang Y., Tarling E. J., De Aguiar Vallim T. Q., Navab M., Fogelman A.M., Bouchard L.S., Iruela-Arispe M. L. NOTCH1 is a mechanosensor in adult arteries. *Nat Commun*. 2017; 8(1):1620. doi:10.1038/s41467-017-01741-8
6. Semenova D., Bogdanova M., Kostina A., Golovkin A., Kostareva A., Malashicheva A. Dose-dependent mechanism of Notch action in promoting osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Cell Tissue Res*. 2020; 379(1):169-179. doi:10.1007/s00441-019-03130-7
7. Theodoris C.V., Zhou P., Liu L., Zhang Y., Nishino T., Huang Y., Kostina A., Ranade S.S., Gifford C.A., Uspenskiy V., Malashicheva A., Ding S., Srivastava D. Network-based screen in iPSC-derived cells reveals therapeutic candidate for heart valve disease. *Science*. 2021; 371(6530):eabd0724. doi:10.1126/science.abd0724
8. Jiang Y.Z., Manduchi E., Jiménez J.M., Davies P.F. Endothelial Epigenetics in Biomechanical Stress: Disturbed Flow-Mediated Epigenomic Plasticity *In vivo* and *In vitro*. *ATVB*. 2015; 35(6):1317-1326. doi:10.1161/ATVBAHA.115.303427
9. Malashicheva A., Kanzler B., Tolkunova E., Trono D., Tomilin A. Lentivirus as a tool for lineage-specific gene manipulations. *genesis*. 2007; 45(7):456-459. doi:10.1002/dvg.20313
10. Kostina A.S., Uspenskiy V.E., Irtyuga O.B., Ignatieva E.V., Freylikhman O., Gavriliuk 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. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2016; 1862(4):733-740. doi:10.1016/j.bbadis.2016.02.006
11. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Published online 2021. <https://www.r-project.org/index.html> 21.12.2022
12. Katoh M., Katoh M. Precision medicine for human cancers with Notch signaling dysregulation (Review). *Int J Mol Med*. 2019; 4. doi:10.3892/ijmm.2019.4418
13. Zhang R., Engler A., Taylor V. Notch: an interactive player in neurogenesis and disease. *Cell Tissue Res*. 2018; 371(1):73-89. doi:10.1007/s00441-017-2641-9
14. Ting H.A., de Almeida Nagata D., Rasky A.J., Malinczak C.A., Maillard I.P., Schaller M.A., Lukacs N.W. Notch ligand Delta-like 4 induces epigenetic regulation of Treg cell differentiation and function in viral infection. *Mucosal Immunol*. 2018; 11(5):1524-1536. doi:10.1038/s41385-018-0052-1
15. Kim H.A., Koo B.K., Cho J.H., Kim Y.Y., Seong J., Chang H.J., Oh Y.M., Stange D.E., Park J.G., Hwang D., Kong Y.Y. Notch1 counteracts WNT/ $\beta$ -catenin signaling through chromatin modification in colorectal cancer. *J Clin Invest*. 2012; 122(9):3248-3259. doi:10.1172/JCI61216
16. Demetriadou C., Koufaris C., Kirmizis A. Histone N-alpha terminal modifications: genome regulation at the tip of the tail. *Epigenetics & Chromatin*. 2020; 13(1):29. doi:10.1186/s13072-020-00352-w
17. Chikhirzhina E., Starkova T., Polyanichko A. The Role of Linker Histones in Chromatin Structural Organization. 1. H1 Family Histones. *Biophysics*. 2018; 63(6):858-865. doi:10.1134/S0006350918060064
18. Kamieniarz K., Izzo A., Dunder M., Tropberger P., Ozretic L., Kirfel J., Scheer E., Tropel P., Wisniewski J.R., Tora L., Viville S., Buettner R., Schneider R. A dual role of linker histone H1.4 Lys 34 acetylation in transcriptional activation. *Genes Dev*. 2012; 26(8):797-802. doi:10.1101/gad.182014.111
19. Yoneda M., Yasui K., Nakagawa T., Hattori N., Ito T. Nucleosome assembly protein 1 is a regulator of histone H1 acetylation. *The Journal of Biochemistry*. 2021; 170(6):763-773. doi:10.1093/jb/mvab098
20. Holt S.E., Aisner D.L., Baur J., Tesmer V.M., Dy M., Ouellette M., Trager J.B., Morin G.B., Toft D.O., Shay J.W., Wright W.E., White M.A. Functional requirement of p23 and Hsp90 in telomerase complexes. *Genes & Development*. 1999; 13(7):817-826. doi:10.1101/gad.13.7.817
21. Minamino T., Miyauchi H., Yoshida T., Ishida Y., Yoshida H., Komuro I. Endothelial Cell Senescence in Human Atherosclerosis: Role of Telomere in Endothelial Dysfunction. *Circulation*. 2002; 105(13):1541-1544. doi:10.1161/01.CIR.0000013836.85741.17
22. Suresh Babu S., Wojtowicz A., Freichel M., Birnbaumer L., Hecker M., Cattaruzza M. Mechanism of Stretch-Induced Activation of the Mechanotransducer Zyxin in Vascular Cells. *Sci Signal*. 2012; 5(254). doi:10.1126/scisignal.2003173
23. Torregrosa-Carrión R., Luna-Zurita L., García-Marqués F., D'Amato G., Piñeiro-Sabaris R., Bonzón-Kulichenko E., Vázquez J., de la Pompa J.L. NOTCH Activation Promotes Valve Formation by Regulating the Endocardial Secretome. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2019; 18(9):1782-1795. doi:10.1074/mcp.RA119.001492
24. Münch J., Grivas D., González-Rajal Á., Torregrosa-Carrión R., de la Pompa J.L. Notch signalling restricts inflammation and *serpine1* in the dynamic endocardium of the regenerating zebrafish heart. *Development*. 2017; dev.143362. doi:10.1242/dev.143362
25. Yamashiro Y., Thang B.Q., Ramirez K., Shin S.J., Kohata T., Ohata S., Nguyen T.A.V., Ohtsuki S., Nagayama K., Yanagisawa H. Matrix mechanotransduction mediated by thrombospondin-1/integrin/YAP in the vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117(18):9896-9905. doi:10.1073/pnas.1919702117

**To cite:** Lobov A.A., Pereplechikova D.A., Repkin E.A., Malashicheva A.B. Activation of Notch signaling in endothelium cause upregulation of N-terminal acetylated histone 1. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4): 98-104. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-98-104



УДК 616.72-002.772

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-105-117

## ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РА-АССОЦИИРОВАННОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ

**В.И. Понкратов, Н.С. Мещерина**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Карла Маркса, 3, Курск, Российская Федерация, 305041

### Основные положения

- Сердечно-сосудистый риск – существенный фактор заболеваемости и смертности пациентов с ревматоидным артритом. Разработка подходов к его стратификации и коррекции обеспечит улучшение прогноза в данной популяции больных.

### Резюме

В соответствии с данными крупных популяционных исследований и метаанализов, смертность при ревматоидном артрите (РА) значительно превышает таковую у населения в целом. При этом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вносят обширный вклад в избыточную летальность пациентов с РА. Несмотря на появление большого количества инновационных лекарственных препаратов для лечения РА в последние годы, смертность от ССЗ при данной патологии сохраняется на уровне сердечно-сосудистого риска (ССР), соответствующего сахарному диабету. При этом в клинической практике до настоящего времени наблюдается четкая тенденция недооценки ССР у этих пациентов. В обзоре проанализированы установленные к настоящему моменту патогенетические механизмы развития ССР при РА, представляющие собой сложный интегрированный комплекс сосудистых (эндотелиальная дисфункция), клеточных (дисфункция Т-клеток) и гуморальных (провоспалительные медиаторы, аутоантитела, активация комплемента) нарушений. Кроме того, несмотря на обширный арсенал базисных противовоспалительных препаратов, которые могут обеспечивать снижение ССР благодаря селективному воздействию на отдельные механизмы, недостаток сравнительных исследований на данный момент не позволяет с уверенностью выделить конкретные препараты, обладающие преимуществом в отношении специфического уменьшения ССР. В связи с этим перспективным направлением прикладной клинической медицины является внедрение междисциплинарного подхода к коррекции ССР у больных РА, в рамках которого будут учтены не только назначенная ревматологом терапия, но и стратификация рисков, приверженность пациентов лечению и многопрофильный контроль эффективности терапии. Это позволит обеспечить оптимальную профилактику ССЗ у больных РА и тем самым значимо улучшить их качество жизни и прогноз.

### Ключевые слова

Ревматоидный артрит • Сердечно-сосудистый риск • Сердечно-сосудистые заболевания • Атеросклероз • Базисные противовоспалительные препараты • Генно-инженерные биологические препараты

Поступила в редакцию: 11.08.2022; поступила после доработки: 06.09.2022; принята к печати: 21.10.2022

## RA-ASSOCIATED ATHEROSCLEROSIS: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

**V.I. Ponkratov, N.S. Mescherina**

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Kursk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3, Karla. Marksa St., Kursk, Russian Federation, 305041

### Highlights

- Cardiovascular risk is a significant morbidity and mortality factor in patients with rheumatoid arthritis.

Для корреспонденции: Вячеслав Игоревич Понкратов, spike41@yandex.ru; адрес: ул. Карла Маркса, 3, Курск, Российская Федерация, 305041

Corresponding author: Viacheslav I. Ponkratov, spike41@yandex.ru; address: 3, Karla Marksa St., Kursk, Russian Federation, 305041

The development of approaches to its stratification and correction will allow to improve prognosis in this patient population.

### Abstract

According to data from large population trials and meta-analyses, mortality in rheumatoid arthritis (RA) significantly exceeds that in the general population. Cardiovascular diseases (CVD) rather widely contribute to the excess mortality in RA patients. Despite the recent emergence of a large number of innovative drugs for RA treatment, CVD mortality in this pathology persists at the level of the cardiovascular risk (CVR) typical for diabetes mellitus. With that, currently there is a clear trend among physicians for underestimating CVR in these patients. The review analyzes discovered pathogenetic mechanisms of CVR development in RA, which are represented by an integrated complex of vascular (endothelial dysfunction), cellular (T-cell dysfunction), and humoral (proinflammatory mediators, autoantibodies, complement activation) disorders. Besides, despite a large amount of disease-modifying antirheumatic drugs that can provide CVR decrease due to selective effects on separate mechanisms, the current lack of comparative trials does not allow to readily define specific drugs that are beneficial for the specific CVD decrease. Due to this, the promising trend of applied clinical medicine presumes the implementation of the interdisciplinary approach to CVR correction in RA patients, which will account not only for the treatment administered by the rheumatologist, but also the risk stratification, patient compliance, and multidisciplinary treatment efficacy control. This will allow for optimal CVD prevention in RA patients, thus significantly improving their quality of life and prognosis.

### Keywords

Rheumatoid arthritis • Cardiovascular risk • Cardiovascular diseases • Atherosclerosis • Disease-modifying antirheumatic drugs • Biological drugs

*Received: 11.08.2022; received in revised form: 06.09.2022; accepted: 21.10.2022*

### Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ИЛ – интерлейкин	ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ИМ – инфаркт миокарда	ССР – сердечно-сосудистый риск
РА – ревматоидный артрит	ФНО – фактор некроза опухоли

### Введение

Популяционные исследования и метаанализы последних лет свидетельствуют о том, что смертность пациентов с ревматоидным артритом (РА) в 1,5 раза превышает таковую среди населения в целом [1]. Причем смертность при РА только отчасти связана с увеличением частоты инфекционных осложнений и заболеваний дыхательной системы, в то время как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) обуславливают 30–40% смертельных исходов, становясь ведущей причиной избыточной летальности у данной категории больных [1]. Несмотря на ранние вмешательства в рамках стратегии лечения до достижения цели (treat to target) и быстрое увеличение количества возможных вариантов терапевтических вмешательств, смертность от ССЗ сохраняется на уровне в 1,5–3 раза выше, чем в контрольных группах, что соответствует уровню сердечно-сосудистого риска (ССР), обусловленному сахарным диабетом [2].

Связь ССЗ и РА становится все более очевидной, что находит подтверждение в официальных рекомендациях Европейской антиревматической

лиги (EULAR), в которых представлены меры по усилению контроля ССР у больных РА [3]. Однако в реальной клинической практике это не приводит к достаточной оценке ССР врачами [4]. Установлено, что первичный скрининг липидного спектра проводят менее чем половине пациентов с РА, при этом примерно 70–90% больных РА не знают о повышенном у них ССР [5].

В настоящем обзоре обобщены фундаментальные данные о потенциальных механизмах, патогенетически связывающих развитие РА с повышенным ССР, что позволит взглянуть на современные возможности терапии РА с позиций перспективы коррекции ССР.

### Клинические проявления и факторы сердечно-сосудистого риска

Известно, что наряду с традиционными факторами ССЗ первичные характеристики РА могут вносить вклад в общую избыточную заболеваемость и смертность, связанную с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), у пациентов с данной аутоиммунной патологией [6]. Установлено, что риск инфаркта миокарда (ИМ) с поправкой на традиционные

факторы ССЗ при РА увеличивается в 2 раза по сравнению с сопоставимой контрольной группой. Кроме того, больные РА с большей вероятностью страдают «тихой» ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью, у них чаще развивается внезапная смерть [7]. Аналогичные тенденции выявлены в отношении нарушений мозгового кровообращения и венозной тромбоэмболии – риск каждой из этих патологий при РА увеличивается примерно в 2 раза по сравнению с общей популяцией [8].

Традиционные факторы ССЗ, такие как артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет 2-го типа и гиперлипидемия, хорошо описаны в общей популяции, в то время как при РА оценка ССР по Фрамингемской шкале риска (FRS), оценка риска по Рейнольдсу (RSS) и шкала SCORE в значительной степени неэффективны, поскольку сам по себе РА является независимым фактором риска смерти от ССЗ [9].

У пациентов с РА отмечена более высокая атеросклеротическая нагрузка, причем показатели кальцификации коронарных артерий у них увеличиваются в 2,5 раза по данным компьютерной томографии (КТ) сердца и КТ-ангиографии [7]. Также у больных РА обнаружено увеличение частоты метаболического синдрома (сложного комплекса нарушений обмена веществ, сопровождающегося развитием абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности), что в свою очередь наряду с протромботическим состоянием определяет двукратное нарастание риска развития ССЗ. При этом предполагается, что именно хроническое воспаление является ключевым фактором, объясняющим недооценку ССР с помощью шкал FRS, SCORE и RSS. Кроме того, в настоящее время ключевая роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения отведена нарушению функции эндотелия, модификациям липопротеинов, воспалению, иммунным расстройствам и генетическим нарушениям [10].

### **Патогенетические предпосылки развития ССЗ при РА**

Риск ССЗ тесно связан с тяжестью РА, при этом более высокий ССР наблюдается у пациентов с более агрессивным течением болезни. Хроническое системное воспаление, затрагивающее как врожденный, так и адаптивный иммунитет, оказывает прямое и косвенное влияние на сосудистое русло и миокард, сопровождаясь потенциальным патогенетическим вкладом гиперпродукции острофазных белков, провоспалительных цитокинов, аутоантител и специфических субпопуляций Т-клеток [11].

Для понимания роли системного воспаления в развитии ССО у больных РА принципиальное значение имеет концепция сходства звеньев патогенеза аутоиммунного воспаления и атеросклероза. При этом до настоящего времени факторы прогрессиро-

вания атеросклероза у больных РА изучены недостаточно. Чаще всего в литературе констатируется развитие того или иного ССО; конкретных данных инструментальных исследований по оценке динамики атеросклеротического процесса приведено недостаточно, что не позволяет сделать однозначные выводы. Поэтому для изучения вклада факторов, связанных с РА, в развитие ССЗ создан Трансатлантический консорциум по изучению факторов риска развития ССЗ при РА (Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis, ATACC-RA). В соответствующее исследование вошло 5 638 больных РА без признаков ССЗ из 13 ревматологических центров, расположенных по всему миру. Период наблюдения составил 5,8 года. Результаты данного исследования показали, что 10-летний кумулятивный риск развития ССЗ у мужчин составил 20,9%, у женщин – 11,1%. При этом в данной когорте больных РА продемонстрирована связь ССО с характеристиками основного заболевания – индексом DAS28, серопозитивностью [12].

### **Эндотелиальная дисфункция**

Среди «новых» факторов ССР важная роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, поскольку она является независимым измеримым предиктором ССО в общей популяции. Эндотелиальная дисфункция представляет собой состояние, которое характеризуется нарушением баланса сосудорасширяющих медиаторов с антимитогенной, антитромбогенной активностью (в частности оксида азота (NO), простаглицлина) и сосудосуживающих медиаторов с протромботическими пролиферативными эффектами (в частности эндотелина-1). Причем повреждение эндотелия сосудов является первичным механизмом изменения архитектоники сосудистой стенки, который ведет к развитию артериальной ригидности, субклинического атеросклероза и в итоге – к манифестации ССЗ. В настоящее время доказано нарушение функции эндотелия у пациентов с РА, которое вносит существенный вклад в прогрессирование атеросклероза в данной популяции [13]. Немаловажную роль в развитии дисфункции играют и некоторые молекулы адгезии (E-селектин, молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и межклеточной адгезии (ICAM-1)), являющиеся активными «участниками» синовиального воспаления и костного ремоделирования при РА. При этом описано положительное влияние ряда препаратов на функциональное состояние эндотелия (в частности ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО-α)), характеризующееся в том числе ингибированием молекул адгезии на фоне терапии [6].

Функцию эндотелия в основном анализируют при помощи количественной оценки с определением сосудистой реакции на фармакологическую и физическую стимуляцию. На сегодняшний день

исследование вазодилатации, опосредованной потоком, прошло активную валидацию в клинических исследованиях, хотя данная методика имеет недостатки и ограничения. С другой стороны, эластические свойства артериальной стенки (артериальная жесткость) лучше всего анализируются при помощи неинвазивных методик, в частности скорости распространения пульсовой волны; при этом показателем, наиболее часто используемым для диагностики субклинического атеросклероза, является толщина комплекса «интима – медиа» сонных артерий [14].

Эндотелиальная дисфункция и артериальная жесткость развиваются на ранних этапах естественного течения атеросклероза, при этом оба этих явления можно выявить при помощи неинвазивных методик за несколько лет до появления структурных изменений сосудистой стенки. Кроме того, эти нарушения в целом считаются «функциональными» и по крайней мере частично обратимыми, поскольку их можно скорректировать посредством назначения статинов или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [15].

#### **Воспаление и атеросклеротическая нагрузка**

В настоящее время установлено, что атеросклероз представляет собой воспалительный процесс, который проявляется на локальном уровне обнаружением инфильтрирующих макрофагов и Т-клеток в бляшках, а на системном уровне – умеренно повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , интерлейкины-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), металлопротеиназы. Различные эпидемиологические исследования, проведенные на популяционном уровне, в целом связывают высокие уровни металлопротеиназы, острофазных белков и провоспалительных цитокинов с повышенным риском ССО. Незначительное повышение уровня острофазного С-реактивного белка является независимым фактором риска ССЗ, особенно ИМ, повышение частоты развития которого, вероятно, обусловлено активным разрывом бляшек. Аналогичным образом повышение уровней ИЛ-6 ассоциировано с ССЗ как в общей популяции, так и при РА [16].

У пациентов с РА и в общей популяции описана линейная зависимость между повышением скорости оседания эритроцитов, С-реактивным белком и толщиной комплекса «интима – медиа» сонных артерий независимо от традиционных факторов риска ССЗ и статуса болезни. При РА медианные сывороточные уровни провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , миелопероксидаза) значительно превышают показатели у контрольных лиц, причем увеличение сывороточной концентрации ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  ассоциировано с более высоким показателем кальцификации коронарных артерий независимо от FRS и статуса сахарного диабета [17].

Подобные ассоциации позволили сформулировать активную гипотезу о том, что более высокие уровни провоспалительных цитокинов при РА способствуют акселерации атеросклероза, индуцируя протромботическую среду, характеризующуюся эндотелиальной дисфункцией, инсулинорезистентностью, дислипидемией и патологической активацией каскада коагуляции, что приводит к разрыву бляшек и развитию ССО. Таким образом, нарушение иммунного ответа является причиной хронизации воспаления, а врожденного иммунитета – пусковым механизмом образования пенных клеток [13].

#### **Роль аутоантител в развитии РА-ассоциированных ССЗ**

Цитруллинирование является необратимой посттрансляционной модификацией аргинина в цитруллин, которая осуществляется с помощью семейства ферментов пептидиларгининдеиминаз. Хотя частота выявления антител к циклическому цитруллинированному пептиду нарастает с возрастом и встречается при иных аутоиммунных болезнях, ее считают наиболее высокоспецифичным диагностическим маркером РА. Цитруллинированные синовиальные белки являются мишенями для антител, а наличие подобных аутоантител при РА служит прогностическим фактором эрозивной патологии и общих неблагоприятных клинических исходов [18].

Описано наличие цитруллинированных белков, локализованных с пептидиларгининдеиминазой 4-го типа, внутри атеросклеротических бляшек у больных без РА. При этом предшествующие лабораторные модели продемонстрировали воспалительный потенциал иммунных комплексов, состоящих из цитруллинированного фибриногена. Предполагается, что цитруллинированные эпитопы в атеросклеротических бляшках являются мишенями для антител и могут способствовать образованию бляшек за счет интенсивной воспалительной реакции [19].

Кроме того, в последние годы получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду повышает ССР за счет взаимодействия непосредственно на уровне миокарда [20], в том числе показано, что фенотип сердечной недостаточности, наблюдаемый при РА, отличается от такового у пациентов без РА; в первую очередь он характеризуется диастолической дисфункцией, низким артериальным давлением и более высокой фракцией выброса на момент диагностики, что позволяет предположить механизмы развития патологии миокарда при РА, отличные от таковых в общей популяции. Протеомные и гистологические исследования показали, что многие цитруллинированные белки, присутствующие в синовиальной жидкости при РА, также экспрессируются в миокарде [20].

Важно отметить, что цитруллинирование саркомерных белков уменьшает их чувствительность к высвобождаемому кальцию, который необходим для обеспечения сердечных сокращений. Предполагается, что серопозитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду при РА может приводить к ремоделированию миокарда и в конечном счете к его дисфункции [21].

### Подтипы Т-клеток

В настоящее время установлено, что РА обуславливает изменение экспрессии ряда генов, ассоциированных с ИБС, в частности S100 – кальций-связывающих белков A8 и A12, ассоциированных с активацией нейтрофилов. Кроме того, состав подтипов мононуклеаров периферической крови, а также степень активации и дифференцировки Т-клеток у пациентов с РА связаны с образованием атеросклеротических бляшек [22].

Известно, что у лиц с РА и высоким показателем кальцификации коронарных артерий наблюдается значительное увеличение количества CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток, а также субпопуляций эффекторной памяти в периферической крови [11]. Кроме того, макрофаги также играют важную роль как в механизмах воспаления, так и в дестабилизации атеросклеротических бляшек, при этом выявлены их определенные функциональные нарушения. Установлена реорганизация метаболизма в макрофагах, образованных в результате дифференцировки CD14<sup>+</sup>-моноцитов периферической крови, взятых у пациентов с РА и ИБС, которая проявляется беспрепятственным потреблением кислорода и избыточной продукцией ферментов, разрушающих ткани [23]. Роль нарушения функции Т-клеток – «естественных киллеров» (NK, natural killers) – в стимуляции воспалительного каскада при РА и атеросклерозе изучена отдельно, в основном в рамках механизма патологической активации, последующей быстрой продукции массивного количества цитокинов и цитотоксических белков, а также регуляторного влияния на дифференцировку и активацию других Т-клеток. Дополнительные субпопуляции мононуклеаров периферической крови также вовлечены в развитие субклинического атеросклероза. В целом эти результаты свидетельствуют о том, что постепенная экспансия специфических подтипов мононуклеаров периферической крови прямо или косвенно способствует развитию атеросклероза [7].

### Активация комплемента

Периваскулярная жировая ткань может продуцировать белки комплемента, а висцеральная жировая ткань тесно ассоциирована с ИБС. Теоретически продукт активации комплемента может быть направлен против структурных белков сосудистой стенки, а также циркулирующих иммунных клеток,

что вызывает местное воспаление и дальнейшее образование атеросклеротических бляшек [24]. Поскольку у пациентов с РА выявлена тенденция к увеличению объема висцерального жира, предполагается, что синтез и активация комплемента также участвуют в развитии ИБС у данной категории больных. Одно из предыдущих исследований показало, что в популяции ИБС у пациентов с РА отмечены более высокие уровни терминальных комплексов комплемента; пентраксина-3, опосредующего альтернативный путь активации комплемента; а также усиление мононуклеарной инфильтрации в стенках сосудов по сравнению с пациентами без РА [25]. В свою очередь активация комплемента может также препятствовать нормальному обмену веществ, обуславливая развитие инсулинорезистентности и ожирения. Теория активации комплемента нуждается в дальнейшей проверке, при этом предполагается, что комплемент может стать биомаркером ранней диагностики и новой мишенью в лечении РА-ассоциированной ИБС [25].

### Влияние препаратов, используемых для лечения РА, на ССО

Целью терапии РА-ассоциированного атеросклероза является снижение заболеваемости/рецидивов, прогрессирования и смертности от ИБС. Таким образом, гипотетически терапию можно разделить на первичную и вторичную профилактику, а также лечение острой патологии (острого коронарного синдрома). Принципы терапии в целом идентичны таковым для общей популяции, включая контроль традиционных факторов риска ССЗ, ингибирование функции тромбоцитов, коррекцию гиперлипидемии при помощи статинов, расширение коронарного резерва и реваскуляризацию миокарда [26]. Однако, поскольку РА служит независимым фактором риска, следует подчеркнуть важность снижения активности заболевания, что отмечено в рекомендациях EULAR [3].

Современные рекомендации EULAR поощряют диагностику и контроль рисков ССЗ у пациентов с РА ревматологами [3]. Тем не менее, несмотря на растущее понимание увеличения ССР при РА, оптимальные средства его минимизации остаются недостаточно изученными, в том числе в рамках сравнительных исследований. Также до настоящего времени остается ограниченным понимание точных физиологических влияний этих препаратов на ССР. Основываясь на данных, свидетельствующих о тесной взаимосвязи более низкой активности заболевания и снижения ССР, согласно текущим рекомендациям EULAR, необходимо обеспечить агрессивный контроль активности РА для уменьшения как прогрессирования поражения суставов, так и ССР на фоне эффективной терапии базисными противовоспалительными препаратами [3].

Хотя объем данных по-прежнему ограничен, имеющиеся сведения позволяют предположить дифференцированное влияние нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, стандартных базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и таргетных базисных противовоспалительных препаратов на ССР [27].

### **Нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды**

Глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты часто используют для купирования болей во время обострений РА. Несмотря на доказанный противовоспалительный эффект, множество потенциальных побочных эффектов этих двух классов препаратов также хорошо известны. Вместе с этим вклад нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов в ССР определить сложно. В проспективном когортном исследовании установлено, что прием глюкокортикоидов ассоциирован с дозозависимым увеличением смертности от всех причин и увеличением риска всех ССО [28]. Точно так же нестероидные противовоспалительные препараты повышают риск всех ССО, хотя величина этого эффекта может быть завышена из-за включения исследований, конкретно посвященных рофекоксибу, применение которого на данный момент ограничено из-за неудовлетворительного профиля ССО [29].

### **Стандартные базисные противовоспалительные препараты**

В настоящее время установлено, что стандартные базисные противовоспалительные препараты, такие как метотрексат, лефлуноמיד, сульфасалазин и гидроксихлорохин, способствуют уменьшению ССР [30]. Так, в первичной канадской когорте пациентов с РА, у которых диагноз установлен после 75 лет, наблюдалось снижение частоты ССО примерно на 20% на фоне непрерывного приема метотрексата, недавно назначенного в виде либо комбинированной терапии, либо монотерапии [47]. Тройная терапия метотрексатом, сульфасалазином и гидроксихлорохином также продемонстрировала снижение ССР благодаря уменьшению воспаления и улучшению липидного профиля [30, 31]. Более того, отмечено повышение уровня липопротеидов высокой плотности, снижение уровня липопротеидов низкой плотности и улучшение отношения общего холестерина к липопротеидам высокой плотности у пациентов, получавших тройную терапию, по сравнению с больными, получавшими монотерапию метотрексатом или метотрексат в комбинации с этанерцептом [31]. Кроме того, согласно последним данным, назначение метотрексата при РА сопровождается снижением риска ССО, особенно

госпитализаций, обусловленных сердечной недостаточностью, причем подобное уменьшение риска не было опосредовано снижением активности РА, что свидетельствует о модуляции ССР альтернативными механизмами, связанными с приемом метотрексата [32]. Таким образом, остаются не до конца изученными механизмы положительного влияния метотрексата и других стандартных базисных противовоспалительных препаратов, обусловленные, возможно, не только уменьшением интенсивности хронического воспаления.

Длительный прием лефлуномида ассоциирован с уменьшением ССЗ у больных РА в рамках наблюдательных исследований, однако у пациентов с ранним РА на фоне терапии лефлунонимидом отмечена более высокая частота артериальной гипертензии. Также установлено, что лефлунонимид обладает свойством уменьшать признаки субклинического поражения артериального русла, что проявляется восстановлением функции эндотелия как в системе мелких резистивных сосудов, так и крупных мышечных артериях уменьшением жесткости магистральных артерий [33].

### **Генно-инженерные биологические препараты**

Терапия ингибиторами ФНО положительно влияет на второстепенные маркеры ССЗ, в том числе толщину комплекса «интима – медиа» сонных артерий и вазодилатацию, опосредованную потоком, и приводит к снижению уровня циркулирующих С-реактивных белков и ИЛ-6. Систематический обзор 16 наблюдательных когортных исследований РА показал, что терапия препаратами ингибиторов ФНО ассоциирована со снижением риска всех ССО, ИМ и цереброваскулярных осложнений [34]. Подобную ассоциацию проанализировали в проспективном когортном исследовании: в 47 случаях в группе пациентов с РА, ответивших на терапию ингибиторами ФНО, наблюдалось снижение риска острого коронарного синдрома на 50% по сравнению с теми, кто не ответил на лечение [35].

Влияние генно-инженерных биологических препаратов, не направленных против ФНО, на риск ССЗ, в частности абатацепта (химерного белка, состоящего из внеклеточного домена CTLA-4 человека и модифицированной Fc-части IgG1 человека), тоцилизумаба (гуманизированные моноклональные антитела против рецептора ИЛ-6), канакинумаба (моноклональные антитела против ИЛ-1) и ритуксимаба (моноклональные антитела против CD20), также изучено, хотя данные по-прежнему ограничены. Польза абатацепта для сердечно-сосудистой системы оценена по сравнению с ингибиторами ФНО на пациентах, начавших терапию данными препаратами, в рамках различных программ страхования [36]. После учета исходного риска ССЗ на момент начала терапии применение абатацепта

ассоциировано с примерно на 20% большим снижением ССР по сравнению с ингибиторами ФНО. Что касается тоцилизумаба, несмотря на первоначальные опасения в отношении ухудшения исходов ССЗ за счет увеличения уровня общего холестерина, долгосрочные наблюдательные исследования свидетельствуют о том, что частота инсульта и развития ИМ после лечения тоцилизумабом (средней продолжительностью 2,4 года) сопоставимы с показателями у пациентов с РА, получавших монотерапию метотрексатом или плацебо. Исследование MEASURE показало, что возможным объяснением данного парадокса является способность тоцилизумаба менять частицы липопротеидов высокой плотности в сторону противовоспалительного состава (снижение сывороточных концентраций амилоидного белка А, фосфолипазы А<sub>2</sub>, липопротеина А, фибриногена и D-димера), что может уменьшать сопутствующий ССР [37]. В активном клиническом исследовании TOCRIVAR (NCT01752335) предпринимаются попытки продемонстрировать влияние тоцилизумаба на ССР при РА. В рамках общей популяции пациентов с ИБС актуальные результаты рандомизированных клинических испытаний (NCT01491074) демонстрируют, что тоцилизумаб не оказывает влияния или незначительно влияет на уровень цитокинов, не улучшая при этом резерв коронарного кровотока у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [38].

Известно, что ритуксимаб способен подавлять воспаление за счет быстрой и длительной деплеции В-лимфоцитов, специфически связываясь с их поверхностным антигеном CD20. Недавнее исследование показало уменьшение толщины комплекса «интима – медиа» сонной артерии после лечения ритуксимабом, что может указывать на потенциальную пользу в защите сердечно-сосудистой системы. Результаты клинического исследования показали, что несмотря на небольшое увеличение уровней общего холестерина и триглицеридов, деплеция В-клеток действительно улучшает эндотелиальную функцию на макро- и микрососудистом уровне в рамках вазодилатации, опосредованной потоком, и скорости реактивной гиперемии плечевой артерии. Лечение ритуксимабом обуславливает снижение скорости распространения пульсовой волны после 12 мес. использования, при этом аналогичные результаты при терапии тоцилизумабом наблюдались уже спустя 3 мес. [39]. Наконец, оценка долгосрочной безопасности ритуксимаба среди пациентов с РА показала, что частота ИМ у них схожа с таковой у больных РА, получающих метотрексат и плацебо [40].

Интересно, что в рамках общей популяции лиц, не страдающих РА, блокирование пути ИЛ-1 канакинумабом (150 мг каждые 3 мес.) обуславливает значительно более низкую частоту ИМ по сравне-

нию с плацебо независимо от снижения уровней липидов. В большом клиническом исследовании III фазы, включавшем 10 000 человек на протяжении 4 лет (исследование CANTOS (NCT01327846)), пациенты с ИМ в анамнезе и высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка были рандомизированы для получения трех доз канакинумаба или плацебо. По сравнению с группой плацебо у лиц, получавших канакинумаб, наблюдалось значительное снижение уровней высокочувствительного С-реактивного белка; кроме того, у тех, кто получал дозу 150 мг на протяжении 3 мес., определена значительно более низкая частота рецидивов ССО при отсутствии изменения уровня липидов [41]. Это первое крупномасштабное клиническое исследование, которое напрямую демонстрирует связь между противовоспалительной терапией и снижением риска ССЗ. Другое рандомизированное контролируемое исследование (NCT01566201) показало, что ингибирование активности ИЛ-1 анакинрой может снижать окислительный стресс при РА, что характеризуется более низкими уровнями маркеров апоптоза и окисления, т. е. улучшением как гистологической структуры, так и физиологической функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, обнаружено более выраженное улучшение функции сосудов и снижение деформации миокарда левого желудочка, что приводило к значительному увеличению фракции выброса левого желудочка после лечения анакинрой у пациентов с РА-ассоциированной ИБС по сравнению с пациентами без нее [42]. Эти данные указывают на потенциальное преимущество вторичного профилактического ингибирования пути ИЛ-1 и предполагают дальнейшие исследования для более точного определения относительного превосходства различных лекарственных средств в разных клинических условиях.

Раннюю сосудистую дисфункцию можно считать привлекательной дополнительной мишенью в рамках ранней терапии РА, направленной на снижение РА-ассоциированных ССО. В данном контексте ингибиторы ФНО однозначно улучшают функцию эндотелия у пациентов с РА. Остальные биологические препараты могут способствовать снижению сосудистой дисфункции у данной когорты больных.

При РА воспалительный процесс ведет к нарушению функции эндотелия вследствие усиления нитроокислительного стресса и высвобождения сосудосуживающих медиаторов, что предполагает потенциальную роль иммуносупрессивных препаратов в восстановлении физиологических функций. С учетом этого во многих исследованиях применяют вазодилатацию, опосредованную потоком, – вспомогательный маркер эндотелий-зависимой вазодилатации, используемый для оценки сосудистых эффектов отдельных препаратов. Что интересно,

биологические препараты, не влияющие на ФНО, улучшают вазодилатацию, опосредованную потоком, – это подтверждает факт того, что антагонистическое влияние на воспалительный процесс может положительно сказываться на эндотелиальной дисфункции независимо от конкретного иммунологического механизма, внося вклад в снижение ССР. Установлено, что ранняя эндотелиальная дисфункция, определенная посредством вазодилатации, опосредованной потоком, предшествует развитию клинического атеросклероза, сопровождающегося более выраженной дисфункцией и акселерацией атеросклероза по мере хронизации основной патологии [43].

Генно-инженерные биологические препараты могут влиять на сосудистую ригидность, однако по сравнению с функцией эндотелия подобное влияние менее стабильно, что отражает своеобразную сложность при оценке эластических свойств артериальной стенки и значимую гетерогенность оцениваемых популяций. Несмотря на подобные ограничения, патологическая жесткость сосудистой стенки, оцениваемая путем определения скорости распространения пульсовой волны, относится к подтвержденным независимым прогностическим факторам ССЗ в общей популяции, в том числе у пациентов с РА. При этом улучшение скорости распространения пульсовой волны может быть еще одним возможным объяснением снижения частоты ССЗ у больных РА [44].

Ультроструктурные признаки крупных (например, сонных) артерий можно легко оценить при помощи УЗИ, при этом их толщина комплекса «интима – медиа» считается наиболее надежным маркером субклинического атеросклероза, польза которого в оценке риска ССЗ четко доказана у пациентов с РА [45]. Толщина комплекса «интима – медиа» сонных артерий отражает гипертрофию интимы или меди (либо обоих слоев), ее патологию считают фиксированным структурным нарушением артериальной стенки, в развитии которого основную роль играют невоспалительные механизмы. В связи с этим можно предполагать, что назначения иммуносупрессивной терапии может быть недостаточно для индукции регресса подобных анатомических нарушений. Однако следует провести дальнейшие исследования с расширенным периодом наблюдения с целью анализа данной проблемы.

### **Таргетные базисные противовоспалительные препараты (ингибиторы янус-киназ)**

Некоторые цитокины, ассоциированные с РА, включая семейства цитокинов ИЛ-6, ИЛ-23 и ИЛ-2, а также интерфероны I и II типа, передают сигналы клеточной активации через сигнальный путь янус-киназы (JAK). Ингибиторы янус-киназ применяют в качестве противовоспалительных препаратов для лечения РА из-за их функции блокирования активации цитокинов [46]. В отношении вли-

яния таргетных низкомолекулярных ингибиторов янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб) на ССР в литературе представлено относительно немного данных. Установлено, что терапия тофацитинибом обладает вазопротективным влиянием на крупные сосуды эластического типа, а также крупные и мелкие артерии мышечного типа [47]. Увеличение на 10–20% уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, подобное тому, что наблюдается при терапии тоцилизумабом, отмечено в рандомизированных клинических испытаниях тофацитиниба, что вызывает озабоченность по поводу возможного ухудшения сердечно-сосудистых исходов [48]. Оценка эффектов 24 нед. терапии тофацитинибом показала, что увеличение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, а также снижение отношения общего холестерина к данным липопротеидам ассоциировано с уменьшением риска тяжелых нежелательных ССО (МАСЕ) в будущем, в то время как увеличение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности не сопровождалось подобным защитным эффектом [49]. Возникновение венозных тромбозов при ингибировании JAK, однако, еще больше усилило первоначальные опасения, и формальное сравнение влияния тофацитиниба и ингибиторов ФНО на риск МАСЕ представлено в проспективном сравнительном исследовании III/IV фазы [49]. Кроме того, последние данные не продемонстрировали связи между лечением барицитинибом и частотой МАСЕ. Что касается риска тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии, у пациентов, получавших 4 мг барицитиниба, выявлено 6 осложнений, а в группе плацебо не зафиксировано ни одного случая; при этом все 6 случаев развились у пациентов, которые уже имели факторы риска венозной тромбозии. В расширенном анализе барицитиниба 2 мг по сравнению с 4 мг ПЗ тромбоза глубоких вен/тромбоза легочной артерии были сопоставимы в рамках сравнения дозовых групп [50].

### **Заключение**

Ревматоидный артрит служит независимым фактором риска развития ССЗ, что в целом обусловлено хроническим воспалением, маркеры которого ассоциированы с ССО и смертностью при РА. Противовоспалительная терапия, особенно новейшие биологические и таргетные препараты, незаменимы при контроле риска ССР у пациентов с РА. Одной из актуальных проблем современной клинической медицины является междисциплинарная оптимизация коррекции ССР у больных РА, которая подразумевает важность профилактики, стратификации рисков, улучшения комплаентности пациентов, оптимизацию схем терапии и мониторинг эффективности лечения. К основным перспективам

развития в данной области можно отнести активное внедрение прецизионной и персонализированной медицины, анализ комбинированной терапии и новых мишеней для противовоспалительных препаратов, а также расширение показаний к применению последних. Все перечисленные аспекты будут способствовать разработке современных методик диагностики и профилактики ССЗ у больных РА, что, безусловно, окажет выраженное положительное влияние на их прогноз.

#### Информация об авторах

*Понкратов Вячеслав Игоревич*, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4762-151X

*Мещерина Наталья Сергеевна*, доктор медицинских наук, доцент проректор по медицинской деятельности и непрерывному образованию – директор Института непрерывного образования, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9292-3093

#### Вклад авторов в статью

*ПВИ* – существенный вклад в концепцию исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*МНС* – существенный вклад в концепцию исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Конфликт интересов

В.И. Понкратов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.С. Мещерина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

#### Author Information Form

*Ponkratov Viacheslav I.*, Assistant at the Department of Internal Diseases No. 1, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Kursk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4762-151X

*Mescherina Natalia S.*, PhD, Vice-professor, Vice-rector on Medical Activities and Continuous Education – Director of the Institute of Continuous Education, Head of the Department of Internal Diseases No. 1, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Kursk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9292-3093

#### Author Contribution Statement

*PVI* – significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, full responsibility for the content

*MNS* – significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, full responsibility for the content

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- van den Hoek J., Boshuizen H.C., Roorda L.D., Tijhuis G.J., Nurmohamed M.T., van den Bos G.A., Dekker J. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2017;37(4):487-493. doi: 10.1007/s00296-016-3638-5.
- Liao K.P., Huang J., He Z., Cremone G., Lam E., Hainer J.M., Morgan V., Bibbo C., Di Carli M. Coronary Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Compared to Diabetes Mellitus and Association With All-Cause Mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73(2):159-165. doi: 10.1002/acr.24108.
- Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J., Kvien T.K., Dougados M., Radner H., Atzeni F., Primdahl J., Södergren A., Wallberg Jonsson S., van Rompay J., Zabalán C., Pedersen T.R., Jacobsson L., de Vlam K., Gonzalez-Gay M.A., Semb A.G., Kitis G.D., Smulders Y.M., Szekanecz Z., Sattar N., Symmons D.P., Nurmohamed M.T. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
- Лунева Ю.В., Поветкин С.В., Сараев И.А., Артюшкова Е.Б. Возможности современной комбинированной фар-

- макотерапии у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях амбулаторной практики. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(4):21-30. doi:10.21626/vestnik/2019-4/03
- Ghosh-Swaby O.R., Kuriya B. Awareness and perceived risk of cardiovascular disease among individuals living with rheumatoid arthritis is low: results of a systematic literature review. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21(1):33. doi: 10.1186/s13075-019-1817-y.
- DeMizio D.J., Geraldino-Pardilla L.B. Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020; 7(1):19-33. doi: 10.1007/s40744-019-00189-0.
- Karpouzas G.A., Malpeso J., Choi T.Y., Li D., Munoz S., Budoff M.J. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(10):1797-804. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203617.
- Løgstrup B.B., Olesen K.K.W., Masic D., Gyldenkerne C., Thrane P.G., Ellingsen T., Bøtker H.E., Maeng M. Impact of rheumatoid arthritis on major cardiovascular events in patients with and without coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(9):1182-1188. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217154.

9. Arts E.E., Popa C.D., Den Broeder A.A., Donders R., Sandoo A., Toms T., Rollefstad S., Ikdahl E., Semb A.G., Kitas G.D., Van Riel P.L., Fransen J. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(4):674-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206879.
10. Маркин А.М., Маркина Ю.В., Толстик Т.В., Богатырева А.И., Собенин И.А., Орехов А.Н. Влияние воспаления и мутаций митохондриального генома на клеточные механизмы атерогенеза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4): 80-87. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-80-87.
11. Winchester R., Giles J.T., Nativ S., Downer K., Zhang H.Z., Bag-Ozbek A., Zartoshti A., Bokhari S., Bathon J.M. Association of Elevations of Specific T Cell and Monocyte Subpopulations in Rheumatoid Arthritis With Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(1):92-102. doi: 10.1002/art.39419.
12. Crowson C.S., Rollefstad S., Ikdahl E., Kitas G.D., van Riel P.L.C.M., Gabriel S.E., Matteson E.L., Kvien T.K., Douglas K., Sandoo A., Arts E., Wällberg-Jonsson S., Innala L., Karpouzas G., Dessein P.H., Tsang L., El-Gabalawy H., Hitchon C., Ramos V.P., Yáñez I.C., Sfikakis P.P., Zampeli E., Gonzalez-Gay M.A., Corrales A., Laar M.V., Vonkeman H.E., Meek I., Semb A.G.; A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(1):48-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735.
13. Di Minno M.N., Ambrosino P., Lupoli R., Di Minno A., Tasso M., Peluso R., Tremoli E. Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Eur J Intern Med.* 2015; 26(10):835-42. doi: 10.1016/j.ejim.2015.10.016.
14. Ikdahl E., Hisdal J., Rollefstad S., Olsen I.C., Kvien T.K., Pedersen T.R., Semb A.G. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17:279. doi: 10.1186/s13075-015-0795-y.
15. Михин В.П., Воротынцева В.В., Громнацкий Н.И., Аникин В.В. Изменения эластичности сосудистой стенки артерий и маркеров ангиопатии на фоне длительной терапии статинами больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2020;(4):37-45. doi:10.21626/vestnik/2020-4/05
16. Hashizume M., Mihara M. Atherogenic effects of TNF-alpha and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. *Cytokine* 2012; 58:424-430. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.010.
17. Vacchiera B.C., Vacchiera A.B., Usnayo M.J., Bedirian R., Singh G., Pinheiro G.D. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: A Prospective Community-Based Clinical Study. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(3):e005038. doi: 10.1161/JAHA.116.005038.
18. Sokolove J., Bromberg R., Deane K.D., Lahey L.J., Derber L.A., Chandra P.E., Edison J.D., Gilliland W.R., Tibshirani R.J., Norris J.M., Holers V.M., Robinson W.H. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012; 7(5):e35296. doi: 10.1371/journal.pone.0035296.
19. Sokolove J., Brennan M.J., Sharpe O., Lahey L.J., Kao A.H., Krishnan E., Edmundowicz D., Lepus C.M., Wasko M.C., Robinson W.H. Brief report: citrullination within the atherosclerotic plaque: a potential target for the anti-citrullinated protein antibody response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(7):1719-24. doi: 10.1002/art.37961.
20. Giles J.T., Fert-Bober J., Park J.K., Bingham C.O. 3rd, Andrade F., Fox-Talbot K., Pappas D., Rosen A., van Eyk J., Bathon J.M., Halushka M.K. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(1):R39. doi: 10.1186/ar3752.
21. Geraldino-Pardilla L., Russo C., Sokolove J., Robinson W.H., Zartoshti A., Van Eyk J., Fert-Bober J., Lima J., Giles J.T., Bathon J.M. Association of anti-citrullinated protein or peptide antibodies with left ventricular structure and function in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56(4):534-540. doi: 10.1093/rheumatology/kew436.
22. Klingenberg R., Luscher T.F. Rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: two cousins engaging in a dangerous liaison. *Eur Heart J* 2015; 36:3423-3425. doi: 10.1093/eurheartj/ehv489.
23. Zeisbrich M., Yanes R.E., Zhang H., Watanabe R., Li Y., Brosig L., Hong J., Wallis B.B., Giacomini J.C., Assimes T.L., Goronzy J.J., Weyand C.M. Hypermetabolic macrophages in rheumatoid arthritis and coronary artery disease due to glycogen synthase kinase 3b inactivation. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(7):1053-1062. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212647.
24. Moreno-Navarrete J.M., Fernandez-Real J.M. The complement system is dysfunctional in metabolic disease: evidences in plasma and adipose tissue from obese and insulin resistant subjects. *Semin Cell Dev Biol* 2019; 85:164-172. doi:10.1016/j.semcdb.2017.10.025.
25. Shields K.J., Mollnes T.E., Eidet J.R., Mikkelsen K., Almdahl S.M., Bottazzi B., Lyberg T., Manzi S., Ahearn J.M., Hollan I. Plasma complement and vascular complement deposition in patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic diseases. *PLoS One.* 2017; 12(3):e0174577. doi: 10.1371/journal.pone.0174577.
26. England B.R., Thiele G.M., Anderson D.R., Mikuls T.R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 2018; 361:k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036.
27. Singh S., Fumery M., Singh A.G., Singh N., Prokop L.J., Dulai P.S., Sandborn W.J., Curtis J.R. Comparative Risk of Cardiovascular Events With Biologic and Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020; 72(4):561-576. doi: 10.1002/acr.23875.
28. del Rincón I., Battafarano D.F., Restrepo J.F., Erikson J.M., Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Feb;66(2):264-72. doi: 10.1002/art.38210.
29. Roubille C., Richer V., Starnino T., McCourt C., McFarlane A., Fleming P., Siu S., Kraft J., Lynde C., Pope J., Gulliver W., Keeling S., Dutz J., Bessette L., Bissonnette R., Haraoui B. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(3):480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
30. Widdifield J., Abrahamowicz M., Paterson J.M., Huang A., Thorne J.C., Pope J.E., Kuriya B., Beauchamp M.E., Bernatsky S. Associations Between Methotrexate Use and the Risk of Cardiovascular Events in Patients with Elderly-onset Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2019; 46(5):467-474. doi: 10.3899/jrheum.180427.
31. Charles-Schoeman C., Wang X., Lee Y.Y., Shahbazian A., Navarro-Millán I., Yang S., Chen L., Cofield S.S., Moreland L.W., O'Dell J., Bathon J.M., Paulus H., Bridges S.L.Jr., Curtis J.R. Association of Triple Therapy With Improvement in Cholesterol Profiles Over Two-Year Followup in the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(3):577-86. doi: 10.1002/art.39502.
32. Johnson T.M., Sayles H.R., Baker J.F., George M.D., Roul P., Zheng C., Sauer B., Liao K.P., Anderson D.R., Mikuls T.R., England B.R. Investigating changes in disease activity as a mediator of cardiovascular risk reduction with methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(11):1385-1392. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220125.

33. Князева Л.А., Князева Л.И., Мещерина Н.С., Горяйнов И.И., Понкратов В.И. Изменение показателей эндотелиальной функции и жесткости артериального русла у больных ревматоидным артритом на фоне терапии лефлуномидом. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016;(2):20-28. doi: 10.21626/vestnik/2016-2/04.
34. Barnabe C., Martin B.J., Ghali W.A. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(4):522-9. doi: 10.1002/acr.20371.
35. Ljung L., Rantapää-Dahlqvist S., Jacobsson L.T., Askling J. Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(12):2087-2094. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208995.
36. Jin Y., Kang E.H., Brill G., Desai R.J., Kim S.C. Cardiovascular (CV) Risk after Initiation of Abatacept versus TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients with and without Baseline CV Disease. *J Rheumatol*. 2018; 45(9):1240-1248. doi: 10.3899/jrheum.170926.
37. McInnes I.B., Thompson L., Giles J.T., Bathon J.M., Salmon J.E., Beaulieu A.D., Codding C.E., Carlson T.H., Delles C., Lee J.S., Sattar N. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(4):694-702. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204345.
38. Kleveland O., Ueland T., Kunszt G., Bratlie M., Yndestad A., Broch K., Holte E., Ryan L., Amundsen B.H., Bendz B., Aakhus S., Espevik T., Halvorsen B., Mollnes T.E., Wiseth R., Gullestad L., Aukrust P., Damås J.K. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab induces a selective and substantial increase in plasma IP-10 and MIP-1 $\beta$  in non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2018; 271:1-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.136.
39. Provan S.A., Berg I.J., Hammer H.B., Mathiessen A., Kvien T.K., Semb A.G. The impact of newer biological disease modifying antirheumatic drugs on cardiovascular risk factors: a 12-month longitudinal study in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, abatacept and tocilizumab. *PLoS One* 2015; 10:e0130709. doi: 10.1371/journal.pone.0130709.
40. van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. 3rd, Keystone E.C., Fleischmann R.M., Furst D.E., Tyson N., Collinson N., Lehane P.B. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(9):1496-502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956.
41. 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(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
42. Ikonomidis I., Tzortzis S., Andreadou I., Paraskevaidis I., Katseli C., Katsimbri P., Pavlidis G., Parisis J., Kremastinos D., Anastasiou-Nana M., Lekakis J. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(4):619-28. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001193.
43. Ambrosino P., Tasso M., Lupoli R., Di Minno A., Baldassarre D., Tremoli E., Di Minno M.N. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015; 47(6):457-67. doi: 10.3109/07853890.2015.1068950.
44. Ikdahl E., Rollefstad S., Wibetoe G., Olsen I.C., Berg I.J., Hisdal J., Uhlig T., Haugeberg G., Kvien T.K., Provan S.A., Semb A.G. Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2016; 43(9):1622-30. doi: 10.3899/jrheum.160053.
45. Corrales A., González-Juanatey C., Peiró M.E., Blanco R., Llorca J., González-Gay M.A. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(4):722-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203101.
46. Hodge J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S., Clark J.D., Telliez J.B., Dowty M.E., Menon S., Lamba M., Zwillich S. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):318-28.
47. Дамьянов Н., Князева Л.И., Князева Л.А., Горяйнов И.И., Мещерина Н.С., Степченко М.А., Хардинова Е.М., Понкратов В.И., Рудаков О.С., Бобынцев Я.И., Шунин Е.М., Овсянников Н.И. Влияние тофацитиниба на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018;(4):37-44. doi: 10.21626/vestnik/2018-4/06.
48. Tanaka Y., Suzuki M., Nakamura H., Toyozumi S., Zwillich S.H.; Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(8):1150-8. doi: 10.1002/acr.20494.
49. Charles-Schoeman C., DeMasi R., Valdez H., Soma K., Hwang L.J., Boy M.G., Biswas P., McInnes I.B. Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Phase III and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(9):1450-1459. doi: 10.1002/art.40911.
50. Taylor P.C., Weinblatt M.E., Burmester G.R., Rooney T.P., Witt S., Walls C.D., Issa M., Salinas C.A., Saifan C., Zhang X., Cardoso A., González-Gay M.A., Takeuchi T. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(7):1042-1055. doi: 10.1002/art.40841.

## REFERENCES

1. van den Hoek J., Boshuizen H.C., Roorda L.D., Tijhuis G.J., Nurmohamed M.T., van den Bos G.A., Dekker J. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2017;37(4):487-493. doi: 10.1007/s00296-016-3638-5.
2. Liao K.P., Huang J., He Z., Cremone G., Lam E., Hainer J.M., Morgan V., Bibbo C., Di Carli M. Coronary Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Compared to Diabetes Mellitus and Association With All-Cause Mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73(2):159-165. doi: 10.1002/acr.24108.
3. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J., Kvien T.K., Dougados M., Radner H., Atzeni F., Primdahl J., Södergren A., Wallberg Jonsson S., van Rompay J., Zabalán C., Pedersen T.R., Jacobsson L., de Vlam K., Gonzalez-Gay M.A., Semb A.G., Kitas G.D., Smulders Y.M., Szekanez Z., Sattar N., Symmons D.P., Nurmohamed M.T. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
4. Luneva Y.V., Povetkin S.V., Saraev I.A., Artyushkova E.B. Possibilities of modern combined pharmacotherapy in patients with combined cardiovascular pathology under conditions of outpatient practice. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):21-30. (In Russian) doi:10.21626/vestnik/2019-4/03

5. Ghosh-Swaby O.R., Kuriya B. Awareness and perceived risk of cardiovascular disease among individuals living with rheumatoid arthritis is low: results of a systematic literature review. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21(1):33. doi: 10.1186/s13075-019-1817-y.
6. DeMizio D.J., Geraldino-Pardilla L.B. Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020; 7(1):19-33. doi: 10.1007/s40744-019-00189-0.
7. Karpouzas G.A., Malpeso J., Choi T.Y., Li D., Munoz S., Budoff M.J. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(10):1797-804. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203617.
8. Løgstrup B.B., Olesen K.K.W., Masic D., Gyldenkerne C., Thrane P.G., Ellingsen T., Bøtker H.E., Maeng M. Impact of rheumatoid arthritis on major cardiovascular events in patients with and without coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(9):1182-1188. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217154.
9. Arts E.E., Popa C.D., Den Broeder A.A., Donders R., Sandoo A., Toms T., Rollefstad S., Ikdahl E., Semb A.G., Kitas G.D., Van Riel P.L., Fransen J. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(4):674-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206879.
10. Markin A.M., Markina Yu.V., Tolstik T.V., Bogatyreva A.I., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Influence of inflammation and mitochondrial mutations on cellular mechanisms of atherogenesis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(4):80-87. (In Russian) doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-80-87.
11. Winchester R., Giles J.T., Nativ S., Downer K., Zhang H.Z., Bag-Ozbek A., Zartoshti A., Bokhari S., Bathon J.M. Association of Elevations of Specific T Cell and Monocyte Subpopulations in Rheumatoid Arthritis With Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(1):92-102. doi: 10.1002/art.39419.
12. Crowson C.S., Rollefstad S., Ikdahl E., Kitas G.D., van Riel P.L.C.M., Gabriel S.E., Matteson E.L., Kvien T.K., Douglas K., Sandoo A., Arts E., Wållberg-Jonsson S., Innala L., Karpouzas G., Dessein P.H., Tsang L., El-Gabalawy H., Hitchon C., Ramos V.P., Yáñez I.C., Sfikakis P.P., Zampeli E., Gonzalez-Gay M.A., Corrales A., Laar M.V., Vonkeman H.E., Meek I., Semb A.G.; A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(1):48-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735.
13. Di Minno M.N., Ambrosino P., Lupoli R., Di Minno A., Tasso M., Peluso R., Tremoli E. Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Eur J Intern Med.* 2015; 26(10):835-42. doi: 10.1016/j.ejim.2015.10.016.
14. Ikdahl E., Hisdal J., Rollefstad S., Olsen I.C., Kvien T.K., Pedersen T.R., Semb A.G. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17:279. doi: 10.1186/s13075-015-0795-y.
15. Mikhin V.P., Vorotyntseva V.V., Gromnatsky N.I., Anikin V.V. Changes in the elasticity of the vascular wall of arteries and markers of angiopathy on the background of long statin therapy in patients with arterial hypertension with high cardiovascular risk. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2020;(4):37-45. (In Russian) doi:10.21626/vestnik/2020-4/05
16. Hashizume M., Mihara M. Atherogenic effects of TNF-alpha and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. *Cytokine* 2012; 58:424-430. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.010.
17. Bacchiega B.C., Bacchiega A.B., Usnayo M.J., Bedirian R., Singh G., Pinheiro G.D. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: A Prospective Community-Based Clinical Study. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(3):e005038. doi: 10.1161/JAHA.116.005038.
18. Sokolove J., Bromberg R., Deane K.D., Lahey L.J., Derber L.A., Chandra P.E., Edison J.D., Gilliland W.R., Tibshirani R.J., Norris J.M., Holers V.M., Robinson W.H. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012; 7(5):e35296. doi: 10.1371/journal.pone.0035296.
19. Sokolove J., Brennan M.J., Sharpe O., Lahey L.J., Kao A.H., Krishnan E., Edmundowicz D., Lepus C.M., Wasko M.C., Robinson W.H. Brief report: citrullination within the atherosclerotic plaque: a potential target for the anti-citrullinated protein antibody response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(7):1719-24. doi: 10.1002/art.37961.
20. Giles J.T., Fert-Bober J., Park J.K., Bingham C.O. 3rd, Andrade F., Fox-Talbot K., Pappas D., Rosen A., van Eyk J., Bathon J.M., Halushka M.K. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(1):R39. doi: 10.1186/ar3752.
21. Geraldino-Pardilla L., Russo C., Sokolove J., Robinson W.H., Zartoshti A., Van Eyk J., Fert-Bober J., Lima J., Giles J.T., Bathon J.M. Association of anti-citrullinated protein or peptide antibodies with left ventricular structure and function in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56(4):534-540. doi: 10.1093/rheumatology/kew436.
22. Klingenberg R., Luscher T.F. Rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: two cousins engaging in a dangerous liaison. *Eur Heart J* 2015; 36:3423-3425. doi: 10.1093/eurheartj/ehv489.
23. Zeisbrich M., Yanes R.E., Zhang H., Watanabe R., Li Y., Brosig L., Hong J., Wallis B.B., Giacomini J.C., Assimes T.L., Goronzy J.J., Weyand C.M. Hypermetabolic macrophages in rheumatoid arthritis and coronary artery disease due to glycogen synthase kinase 3b inactivation. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(7):1053-1062. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212647.
24. Moreno-Navarrete J.M., Fernandez-Real J.M. The complement system is dysfunctional in metabolic disease: evidences in plasma and adipose tissue from obese and insulin resistant subjects. *Semin Cell Dev Biol* 2019; 85:164-172. doi:10.1016/j.semcdb.2017.10.025.
25. Shields K.J., Mollnes T.E., Eidet J.R., Mikkelsen K., Almdahl S.M., Bottazzi B., Lyberg T., Manzi S., Ahearn J.M., Hollan I. Plasma complement and vascular complement deposition in patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic diseases. *PLoS One.* 2017; 12(3):e0174577. doi: 10.1371/journal.pone.0174577.
26. England B.R., Thiele G.M., Anderson D.R., Mikuls T.R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 2018; 361:k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036.
27. Singh S., Fumery M., Singh A.G., Singh N., Prokop L.J., Dulai P.S., Sandborn W.J., Curtis J.R. Comparative Risk of Cardiovascular Events With Biologic and Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020; 72(4):561-576. doi: 10.1002/acr.23875.
28. del Rincón I., Battafarano D.F., Restrepo J.F., Erikson J.M., Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Feb;66(2):264-72. doi: 10.1002/art.38210.
29. Roubille C., Richer V., Starnino T., McCourt C., McFarlane A., Fleming P., Siu S., Kraft J., Lynde C., Pope J., Gulliver W., Keeling S., Dutz J., Bessette L., Bissonnette R., Haraoui B. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(3):480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
30. Widdifield J., Abrahamowicz M., Paterson J.M., Huang A., Thorne J.C., Pope J.E., Kuriya B., Beauchamp M.E.,

Bernatsky S. Associations Between Methotrexate Use and the Risk of Cardiovascular Events in Patients with Elderly-onset Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2019; 46(5):467-474. doi: 10.3899/jrheum.180427.

31. Charles-Schoeman C., Wang X., Lee Y.Y., Shahbazian A., Navarro-Millán I., Yang S., Chen L., Cofield S.S., Moreland L.W., O'Dell J., Bathon J.M., Paulus H., Bridges S.L.Jr., Curtis J.R. Association of Triple Therapy With Improvement in Cholesterol Profiles Over Two-Year Followup in the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(3):577-86. doi: 10.1002/art.39502.

32. Johnson T.M., Sayles H.R., Baker J.F., George M.D., Roul P., Zheng C., Sauer B., Liao K.P., Anderson D.R., Mikuls T.R., England B.R. Investigating changes in disease activity as a mediator of cardiovascular risk reduction with methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(11):1385-1392. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220125.

33. Knyazeva L.A., Knyazeva L.I., Meshcherina N.S., Goryainov I.I., Ponkratov V.I. Changes in endothelial function and arterial stiffness parameters in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2016;(2):20-28. (In Russian) doi: 10.21626/vestnik/2016-2/04.

34. Barnabe C., Martin B.J., Ghali W.A. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63(4):522-9. doi: 10.1002/acr.20371.

35. Ljung L., Rantapää-Dahlqvist S., Jacobsson L.T., Askling J. Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(12):2087-2094. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208995.

36. Jin Y., Kang E.H., Brill G., Desai R.J., Kim S.C. Cardiovascular (CV) Risk after Initiation of Abatacept versus TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients with and without Baseline CV Disease. *J Rheumatol.* 2018; 45(9):1240-1248. doi: 10.3899/jrheum.170926.

37. McInnes I.B., Thompson L., Giles J.T., Bathon J.M., Salmon J.E., Beaulieu A.D., Codding C.E., Carlson T.H., Delles C., Lee J.S., Sattar N. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(4):694-702. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204345.

38. Kleveland O., Ueland T., Kunszt G., Bratlie M., Yndestad A., Broch K., Holte E., Ryan L., Amundsen B.H., Bendz B., Aakhus S., Espevik T., Halvorsen B., Mollnes T.E., Wiseth R., Gullestad L., Aukrust P., Damås J.K. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab induces a selective and substantial increase in plasma IP-10 and MIP-1 $\beta$  in non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2018; 271:1-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.136.

39. Provan S.A., Berg I.J., Hammer H.B., Mathiessen A., Kvien T.K., Semb A.G. The impact of newer biological disease modifying antirheumatic drugs on cardiovascular risk factors: a 12-month longitudinal study in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, abatacept and tocilizumab. *PLoS One* 2015; 10:e0130709. doi: 10.1371/journal.pone.0130709.

40. van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. 3rd, Keystone E.C., Fleischmann R.M., Furst D.E., Tyson N., Collinson N., Lehane P.B. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(9):1496-502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956.

41. 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(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.

42. Ikonomidis I., Tzortzis S., Andreadou I., Paraskevidis I., Katseli C., Katsimbri P., Pavlidis G., Parissis J., Kremastinos D., Anastasiou-Nana M., Lekakis J. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(4):619-28. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001193.

43. Ambrosino P., Tasso M., Lupoli R., Di Minno A., Baldassarre D., Tremoli E., Di Minno M.N. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med.* 2015; 47(6):457-67. doi: 10.3109/07853890.2015.1068950.

44. Ikdahl E., Rollefstad S., Wibetoe G., Olsen I.C., Berg I.J., Hisdal J., Uhlig T., Haugeberg G., Kvien T.K., Provan S.A., Semb A.G. Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2016; 43(9):1622-30. doi: 10.3899/jrheum.160053.

45. Corrales A., González-Juanatey C., Peiró M.E., Blanco R., Llorca J., González-Gay M.A. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(4):722-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203101.

46. Hodge J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S., Clark J.D., Telliez J.B., Dowty M.E., Menon S., Lamba M., Zwillich S. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2):318-28.

47. Dam'Yanov N., Knyazeva L.I., Knyazeva L.A., Goryainov I.I., Meshcherina N.S., Stepchenko M.A., Khardikova E.M., Ponkratov V.I., Rudakov O.S., Bobyntsev Y.I., Shunin E.M., Ovsyannikov N.I. Tofacitinib impact on the vasomotor endothelial function and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2018;(4):37-44. (In Russian) doi: 10.21626/vestnik/2018-4/06.

48. Tanaka Y., Suzuki M., Nakamura H., Toyozumi S., Zwillich S.H.; Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63(8):1150-8. doi: 10.1002/acr.20494.

49. Charles-Schoeman C., DeMasi R., Valdez H., Soma K., Hwang L.J., Boy M.G., Biswas P., McInnes I.B. Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Phase III and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(9):1450-1459. doi: 10.1002/art.40911.

50. Taylor P.C., Weinblatt M.E., Burmester G.R., Rooney T.P., Witt S., Walls C.D., Issa M., Salinas C.A., Saifan C., Zhang X., Cardoso A., González-Gay M.A., Takeuchi T. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(7):1042-1055. doi: 10.1002/art.40841.

**Для цитирования:** *Понкратов В.И., Мещерина Н.С. Иммуновоспалительные механизмы развития RA-ассоциированного атеросклероза: перспективные направления оптимизации терапевтической стратегии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4): 105-117. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-105-117*

**To cite:** *Ponkratov V.I., Mescherina N.S. RA-associated atherosclerosis: mechanisms of development and therapeutic perspectives. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4): 105-117. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-105-117*



УДК 616.131-008.331.1:616.122]-092-07

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-118-129

## ФЕНОТИП ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ПАТОЛОГИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

И.Н. Ляпина<sup>1</sup>, Ю.Е. Теплова<sup>1</sup>, Т.В. Мартынюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup> Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, Российская Федерация, 121552

### Основные положения

- В обзоре описаны основные составляющие сложного фенотипа пациентов с легочной гипертензией на фоне заболеваний левых отделов сердца. Акцентировано внимание на условиях развития посткапиллярной и комбинированной (пост- и прекапиллярной) форм легочной гипертензии, особенностях дифференциального диагноза с другими формами патологии с использованием современных неинвазивных и инвазивных подходов.

### Резюме

Наиболее многочисленной, при этом не до конца изученной остается когорта пациентов с посткапиллярной легочной гипертензией (ЛГ), ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца. В данном обзоре детально представлены патофизиологические аспекты развития ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца на примере сердечной недостаточности с низкой/сохранной фракцией выброса, а также описано влияние коморбидной патологии на характер течения ЛГ. Обсуждены особенности дифференциального диагноза посткапиллярной и комбинированной (пост- и прекапиллярной) форм ЛГ, а также подходы к дифференциальному диагнозу данных форм ЛГ с легочной артериальной гипертензией с использованием современных неинвазивных и инвазивных подходов.

### Ключевые слова

Легочная гипертензия • Заболевания левых отделов сердца • Комбинированная пост-/прекапиллярная форма легочной гипертензии • Легочная артериальная гипертензия • Патофизиология легочной гипертензии • Дифференциальная диагностика легочной гипертензии

Поступила в редакцию: 25.08.2022; поступила после доработки: 16.09.2022; принята к печати: 20.10.2022

## PHENOTYPE OF PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION DUE TO LEFT HEART DISEASE: FEATURES OF PATHOPHYSIOLOGY AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

I.N. Lyapina<sup>1</sup>, Yu.E. Teplova<sup>1</sup>, T.V. Martynyuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup> A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "National medical research centre of cardiology named after academician E.I. Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, Russian Federation, 121552

### Highlights

- This review discusses the main components of the complex phenotype in patients with pulmonary hypertension associated with left heart disease. Attention is focused on the conditions for the development of post-capillary and combined post-/precapillary forms of pulmonary hypertension, the features of differential diagnosis with other forms of pulmonary hypertension using modern non-invasive and invasive approaches.

Для корреспонденции: Ирина Николаевна Ляпина, zaviirina@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Irina N. Lyapina, zaviirina@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

**Abstract**

The cohort of patients with postcapillary pulmonary hypertension (PH), associated with the left heart diseases, is the most numerous, but is still not fully understood. This review presents the pathophysiological aspects of the PH group 2 development as well as the influence of comorbid pathology on the course of the PH. The features of the differential diagnosis of post-capillary PH and combined post-/precapillary PH, as well as methods of the differential diagnosis of these forms of PH with pulmonary arterial hypertension using modern non-invasive and invasive approaches are discussed.

**Keywords**

Pulmonary hypertension associated with the left heart diseases • Combined post-/precapillary form of pulmonary hypertension • Pulmonary arterial hypertension • Pathophysiology of pulmonary hypertension • Differential diagnosis of pulmonary hypertension

*Received: 25.08.2022; received in revised form: 16.09.2022; accepted: 20.10.2022*

**Список сокращений**

ДГД – диастолический градиент давления	СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии	СН – сердечная недостаточность
ЛА – легочная артерия	СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса ЛЖ
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия	СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса ЛЖ
ЛГ – легочная гипертензия	Еа – эффективная артериальная жесткость ЛА
ЛЖ – левый желудочек	Еes – конечная систолическая жесткость ПЖ
ЛП – левое предсердие	TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление	
ПЖ – правый желудочек	

**Введение**

Легочная гипертензия (ЛГ) – гетерогенный синдром, при котором повышение давления в легочной артерии (ЛА) сопровождается структурно-функциональными нарушениями правых отделов сердца, что негативно отражается на прогнозе пациентов при отсутствии своевременного лечения. Наиболее многочисленной, при этом не до конца изученной является когорта лиц с посткапиллярной ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца в связи с наличием систолической/диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) на фоне ишемического поражения миокарда, артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, ожирения и сахарного диабета, а также на фоне приобретенных клапанных пороков сердца и их сочетания, кардиомиопатий с обструкцией выходного тракта ЛЖ [1–3] (рис. 1). По клинической классификации ЛГ данные заболевания объединены во вторую группу, составляющую до 80% всех причин повышения давления в малом круге кровообращения [4].

Согласно определению, принятому на VI Всемирном конгрессе по ЛГ в 2018 г., вторая группа ЛГ характеризуется средним давлением в ЛА  $\geq 20$  мм рт. ст. и давлением заклинивания ЛА (ДЗЛА)  $\geq 15$  мм рт. ст. Однако Евразийская ассоциация кардиологов и отечественные специалисты сохранили ранее утвержден-

ные критерии ЛГ в виде среднего давления в ЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. и ДЗЛА  $\geq 15$  мм рт. ст. [5, 6].

**Эпидемиология ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца**

Точно определить распространенность ЛГ в популяции не представляется возможным. По некоторым данным, частота встречаемости ЛГ в мире составляет 1% населения, при этом у лиц старше 65 лет возрастает до 10% [7]. Среди всех больных с дисфункцией ЛЖ распространенность ЛГ, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца, значительно варьирует в зависимости от принятых диагностических критериев – от 25 до 83% [8, 9].

ЛГ встречается у 60% пациентов с систолической и у 83% с диастолической дисфункцией ЛЖ. Среди лиц с приобретенными пороками сердца отмечена у 38% больных митральным стенозом (процент пациентов с систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА)  $> 50$  мм рт. ст. по данным трансторакальной эхокардиографии), у 23% больных митральной недостаточностью (пациенты с СДЛА  $> 50$  мм рт. ст.), у 29% больных аортальным стенозом (пациенты с СДЛА  $> 50$  мм рт. ст.) и у 16% больных аортальной недостаточностью (пациенты с СДЛА  $\geq 60$  мм рт. ст.) [10, 11].

В зависимости от особенностей гемодинамического статуса пациентов с ЛГ группы 2 потенциально

могут различаться подходы к тактике лечения данной когорты лиц. Выделяют такие гемодинамические варианты ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца, как изолированная посткапиллярная и комбинированная пост- или прекапиллярная, различающиеся степенью сопротивления легочных сосудов (ЛСС) и диастолическим градиентом давления (ДГД): в первом случае ЛСС составляет  $\leq 3$  единиц Вуда и ДГД  $< 7$  мм рт. ст., во втором – ЛСС  $> 3$  единиц Вуда и ДГД  $\geq 7$  мм рт. ст. [5, 6]. Гемодинамический фенотип пациента с ЛГ, ассоциированной с поражением левых отделов сердца, классически представлен следующим образом: умеренно повышенное среднее давление в ЛА в пределах 25–40 мм рт. ст., ДЗЛА  $> 20$  мм рт. ст., сердечный индекс  $\leq 2,5$  л\*мин<sup>-1</sup>\*м<sup>-2</sup>, транспульмональный градиент давления  $> 12$  мм рт. ст. в сочетании с нормальным ДГД  $< 3$  мм рт. ст. и ЛСС от 3 до 4,9 единицы Вуда [12]. Именно присутствие и идентификация прекапиллярного компонента дополнительно к посткапиллярной ЛГ имеет решающее значение, поскольку может влиять на прогноз и принципы лечения данной группы больных [13–15].

Высказано предположение, что смешанный вариант ЛГ (наличие пре- и посткапиллярного компонента) может иметь генетический профиль, отличный от фенотипа с изолированной посткапиллярной ЛГ [15]. В ретроспективном анализе W.L. Miller и соавт. отмечено, что при уровне ДГД  $> 7$  мм рт. ст. или ЛСС  $> 3$  единиц Вуда частота встречаемости смешанной ЛГ (пре- и посткапиллярного компонента) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) не превышает 8,8% [16]. Другие данные свидетельствуют об идентификации смешанной формы ЛГ у 22,6 и 18,8% лиц с СН с сохранной фракцией выброса ЛЖ (СНсФВ) и с СН со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ) соответственно

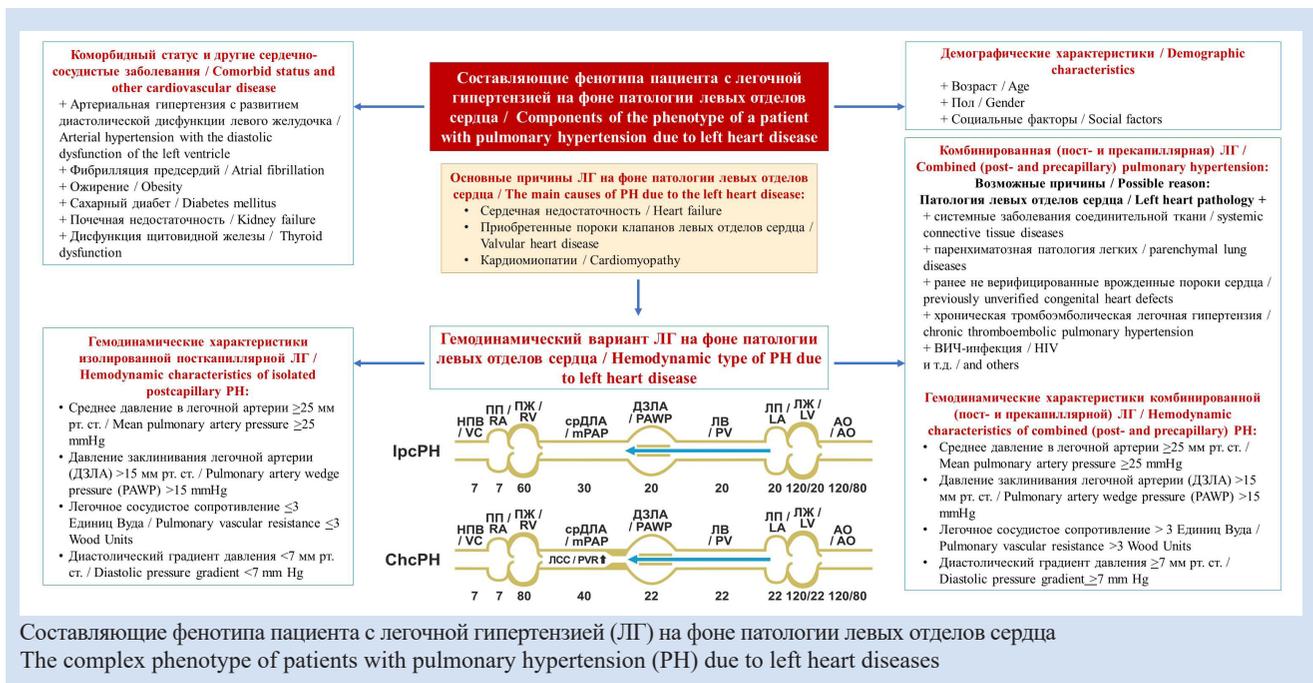
при учете только величины ДГД  $> 7$  мм рт. ст. [17]. Достоверно судить о наличии изолированного посткапиллярного или смешанного (пре- или посткапиллярного) компонента ЛГ можно только по результатам инвазивной диагностики. Однако при изучении распространенности различных гемодинамических типов группы 2 ЛГ только в некоторых исследованиях использованы инвазивные параметры гемодинамики [18–20].

**Целью данного обзора** явилось изучение патофизиологических аспектов ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца и особенностей дифференциального диагноза ЛГ второй группы с другими формами заболевания на основе современных методов как инвазивной, так и неинвазивной диагностики.

**Патофизиологические аспекты ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца**

Патофизиологической особенностью ЛГ при патологии левых отделов сердца как при СНнФВ, так и СНсФВ служит повышенное давление в левом предсердии (ЛП) вследствие нарушения расслабления и наполнения ЛЖ. В дальнейшем отмечена пассивная передача повышенного давления с развитием утолщения интимы легочных вен и гипертрофии медики артериальной микрососудистой сети [1, 21–24].

Первым компенсаторным механизмом правого желудочка (ПЖ) к повышению постнагрузки является его гипертрофия, что позволяет ПЖ адаптироваться к 4–5-кратному увеличению сократимости миокарда, процесс, которого описан патофизиологически как сопряжение ПЖ и ЛА. В дальнейшем ПЖ начинает дилатироваться, напряжение стенки увеличивается по закону Лапласа, наступает дисбаланс между потребностью в кислороде и его снабжением, что ведет к ишемии миокарда ПЖ и снижению его сократимости. ПЖ теряет способность поддерживать



сердечный выброс, неизбежно развиваются нарушение сопряжения ПЖ и ЛА и декомпенсация правожелудочковой СН. Развитие регургитации на трикуспидальном клапане из-за дилатации правых отделов сердца приводит к дополнительной объемной перегрузке ПЖ, снижая ударный объем. В свою очередь данные изменения приводят к снижению толерантности пациента к физической нагрузке и неблагоприятному исходу [2, 21–24].

Функция ПЖ часто нарушается и независимо от увеличения постнагрузки, приводящей к нарушению сопряжения ПЖ и ЛА [25–28]. Это особенно актуально для больных СНсФВ. Систолическая дисфункция ПЖ, оцененная с помощью эхокардиографии, по некоторым данным, прослеживается как минимум у 1/5 данной группы пациентов [25–28]. На повышение давления в ЛП оказывает влияние соотношение типа ремоделирования ЛЖ и адаптации ЛП к размерам и гемодинамике. Действительно, тип гипертрофии кардиомиоцитов ЛЖ и тип фиброзных изменений четко разделяют СНнФВ и СНсФВ [29].

Обширный коморбидный статуса пациентов с патологией левых отделов сердца в свою очередь также влияет на характер ремоделирования ЛЖ, приводя к развитию ЛГ. Так, наличие хотя бы двух составляющих метаболического синдрома (избыточная масса тела или ожирение, гипертоническая болезнь, дислипидемия, нарушения углеводного обмена) встречается более чем у 50% лиц с ЛГ, ассоциированной с заболеванием левых отделов сердца [30].

У пациентов с СНсФВ развивающаяся концентрическая гипертрофия ЛЖ и повышенная диастолическая жесткость в большинстве случаев выявлены на фоне сопутствующей артериальной гипертензии и ожирения [31, 32]. У 30% таких больных помимо этого может встречаться сахарный диабет и даже, в 10–15% случаях, инфильтративные заболевания, например амилоидоз сердца [15].

Коморбидные состояния при СНсФВ оказывают негативное влияние на миокард, стимулируют окислительный стресс и формируют гипертрофию [16]. Опираясь на эти данные, W.J. Paulus и C. Tschore [33] предложили гипотезу о центральной роли провоспалительных путей в изменении свойств миоцитов путем пролиферации коллагена. Высокая жесткость стенок поддерживается повышенным фосфорилированием белка тайтина, снижением продукции эластазы, высоким митохондриальным окислительным стрессом и эпигенетическими изменениями, окончательно ухудшающими клеточный гомеостаз кальция. При СНсФВ повышение конечного диастолического давления за счет потери эластичности ЛЖ развивается раньше, чем у больных со сниженной функцией ЛЖ [15]. Повышенная артериальная жесткость – дополнительный патогенетический субстрат для увеличения жесткости ЛЖ при СНсФВ, связанной

с возрастом [34] и дефицитом эстрогенов в период менопаузы у женщин [35].

При СНнФВ ремоделирование ЛЖ и адаптация миоцитов, вызванные чрезмерным напряжением стенки в большинстве случаев на фоне ишемических изменений и генетической основы, приводят к дилатации и эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Нарушение баланса между процессами продукции и распада коллагена приводит к образованию неоднородных участков за счет замещения мертвых кардиомиоцитов соединительной тканью [29]. Изменения во внеклеточном матриксе дополнительно способствуют увеличению и нарушению эластичности ЛЖ, а в дальнейшем к повышению его жесткости.

Именно при комбинированной пост- и прекапиллярной ЛГ хроническое повышение давления в ЛП у пациентов с заболеваниями левых отделов сердца вызывает более выраженное необратимое ремоделирование легочного микрососудистого русла и повышение ЛСС, что обычно не наблюдается при изолированном посткапиллярном варианте ЛГ. Больные смешанной пост- и прекапиллярной ЛГ, по-видимому, находятся в середине спектра прекапиллярной и изолированной посткапиллярной ЛГ с точки зрения их клинической и эхокардиографической характеристик [36].

Важно отметить, что смешанный вариант пост- и прекапиллярной ЛГ ассоциирован со сниженной переносимостью физических нагрузок и фенотипом, аналогичным легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [37].

### **Дифференциальный диагноз ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца и легочной артериальной гипертензии**

С учетом отсутствия специфических симптомов ЛГ и широкой распространенности данного патофизиологического состояния при различных заболеваниях диагностика требует мультидисциплинарного подхода и четкого соблюдения диагностического алгоритма с последовательным переходом для исключения от наиболее частых причин развития ЛГ к наиболее редким [1].

Эксперты VI Всемирного симпозиума по ЛГ в 2018 г. предложили трехступенчатый подход к дифференциальной диагностике ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца: 1) идентификацию клинического фенотипа для установления характеристики ЛГ второй группы, 2) определение предтестовой вероятности верификации для выполнения инвазивной оценки и 3) гемодинамическая характеристика, которая может включать провокационное тестирование водной нагрузкой в отдельных случаях [38].

Клинические признаки ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, включают симптомы СН: одышка при физической нагрузке, ортопноэ и/или пароксизмальная ночная одышка,

боль в грудной клетке, обычно вызванная физической нагрузкой, учащенное сердцебиение, сухой кашель, пресинкопальные/синкопальные состояния, гепатомегалия, асцит, периферические отеки и т. д. При аускультации сердца наблюдаются типичная картина ЛГ в виде акцента второго тона сердца в точке аускультации ЛА и пансистолический шум трикуспидальной регургитации. При этом у пациентов с прекапиллярной ЛГ – ЛАГ аускультация легких может быть не изменена, тогда как для больных с посткапиллярной ЛГ и выраженной одышкой характерно появление мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах легких в сочетании с положением ортопноэ [2].

В ретроспективном исследовании А. Charalamporoulos и соавт. сравнивали больных ЛАГ, имеющих сердечно-сосудистые заболевания и компоненты метаболического синдрома, с пациентами с ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца. Пациенты с ЛГ второй группы чаще имели периферические отеки и характеризовались более тяжелым функциональным классом после поправки на возраст, при этом достоверных различий в дистанции теста 6-минутной ходьбы по сравнению с лицами с ЛАГ не отмечено [39].

Пациенты с ЛГ второй группы обычно также

характеризуются нормальной сатурацией артериальной крови кислородом в покое с возможным ее снижением при выполнении физических упражнений кроме случаев сопутствующей респираторной патологии. Это отличает больных ЛГ второй группы от пациентов с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца с синдромом Эйзенменгера или на фоне системных заболеваний соединительной ткани (группа 1), пациентов с патологией легких (группа 3), хронической тромбоэмболической ЛГ (группа 4) [2].

Поскольку одной переменной недостаточно для точного дифференциального диагноза, сочетание характеристик может помочь определить предтестовую вероятность ЛГ второй группы. На основании комплексного подхода, включающего оценку клинико-anamnestических характеристик, особенностей коморбидного статуса, результатов инструментальных исследований составлены критерии, определяющие высокую, среднюю или низкую вероятность верификации диагноза ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца (группа 2) (таблица) [1].

Пациенты с ЛГ, ассоциированной с СНсФВ, зачастую представляют группу лиц пожилого возраста, женского пола с компонентами метаболического синдрома. При этом наличие синдрома у такой

Вероятность диагноза ЛГ вследствие патологии левых камер сердца  
Probability of diagnosis of PH due to left heart disease

Параметр / Parameters	Высокая вероятность / High probability	Средняя вероятность / Intermediate probability	Низкая вероятность / Low probability
Возраст / Age	>70 лет / years	60–70 лет / years	<60 лет / years
Артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, НТГ/СД / Arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, glucose intolerance, diabetes mellitus	>2 факторов / factors	1–2 фактора / factors	0 факторов / factors
Предшествующее кардиохирургическое вмешательство / Prior cardiac surgery	Да / Yes	Нет / No	Нет / No
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	Постоянная форма / Persistent	Пароксизмальная форма / Paroxysmal	Отсутствует / No
Структурные заболевания левых отделов сердца / Structural left heart disease	Да / Yes	Отсутствует / No	Отсутствует / No
Электрокардиография / Electrocardiography	БЛНПГ или ГЛЖ / left bundle branch block or left ventricular hypertrophy	Умеренная ГЛЖ / Moderate left ventricular hypertrophy	Нормальная или признаки деформации ПЖ / Normal ECG or signs of right heart remodeling only
Трансторакальная эхокардиография / Transthoracic echocardiography	Дилатация ЛП или МР >2 ст. / Left atrium dilation or Mitral regurgitation >2 level	Нормальный размер ЛП, МР <2 ст. / Normal left atrium size or Mitral regurgitation <2 level	Нормальный размер ЛП, E/e' <13 / Normal left atrium size, E/e' <13
Спирометрия / Cardiopulmonary exercise test	Слегка повышенное соотношение VE/VCO <sub>2</sub> ; EO <sub>2</sub> / Mildly elevated VE/VCO <sub>2</sub> ; EO <sub>2</sub>	Повышенное соотношение VE/VCO <sub>2</sub> или EO <sub>2</sub> / Elevated VE/VCO <sub>2</sub> or EO <sub>2</sub>	Высокое VE/CO <sub>2</sub> ; нет EO <sub>2</sub> / High VE/CO <sub>2</sub> ; absent of EO <sub>2</sub>

**Примечание:** БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ЛП – левое предсердие; МР – митральная регургитация; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ПЖ – правый желудочек; СД – сахарный диабет; ЭКГ – электрокардиограмма; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; E' – максимальная скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца митрального клапана; EO<sub>2</sub> – осцилляторная вентиляция при нагрузке; VE/VCO<sub>2</sub> – вентиляционный эквивалент по углекислому газу.

**Note:** E – early diastolic transmitral flow velocity; E' – early diastolic mitral annular tissue velocity; EO<sub>2</sub> – exercise oscillatory ventilation; VE/VCO<sub>2</sub> – minute ventilation/carbon dioxide production.

когорты больных свидетельствует о наиболее тяжелом фенотипе ЛГ второй группы [30]. Дополнительными причинами, ассоциированными с СНсФВ, являются поражение микрососудистого коронарного русла, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек и хроническая обструктивная болезнь легких [40]. В свою очередь СНсФВ более распространена среди мужчин среднего возраста с ишемической болезнью сердца или дилатационной кардиомиопатией [16].

Стоит отметить, что характер коморбидной патологии и возраст могут влиять на физиологический уровень ДЛА. Так, у лиц старше 50 лет и у пациентов с ожирением (индекс массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>) СДЛА может достигать 40 мм рт. ст. У пациентов с сахарным диабетом по мере увеличения возраста отмечено увеличение СДЛА, что связано с повышением жесткости ЛА и давления наполнения ЛЖ при сопутствующей гипертонической болезни [19, 41]. Хроническая болезнь почек также провоцирует ремоделирование легочных сосудов вследствие воздействия уремических токсинов, что вызывает воспаление и эндотелиальную дисфункцию. Вследствие чего до 70% пациентов с хронической болезнью почек имеют сопутствующую посткапиллярную либо комбинированную (пост- и прекапиллярную) ЛГ, что коррелирует с высоким риском смертности в данной группе [42].

При дифференциальном диагнозе важно учесть, что и у больных ЛАГ могут присутствовать традиционные сердечно-сосудистые факторы риска [4, 7, 43]. Однако ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, составляющие метаболического синдрома, такие как ожирение, системная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, чаще встречаются у пациентов с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, чем у больных ЛАГ. Еще в 2009 г. группа исследователей во главе с I.M. Robbins показали, что две или более составляющих метаболического синдрома присутствовали у 94,1% лиц с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, и только у 34,3% пациентов с ЛАГ [19, 20, 39]. Пожилой возраст, системная гипертензия и ишемическая болезнь сердца могут быть дополнительными условиями дифференциального диагноза ЛГ второй группы и ЛАГ совместно с эхокардиографическими и гемодинамическими параметрами [38].

#### **Инвазивные и неинвазивные способы оценки гемодинамического типа ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца**

Катетеризация правых отделов сердца – «золотой стандарт» при дифференциальном диагнозе этиологии и гемодинамического варианта ЛГ. Нередко фенотип пациента с патологией левых камер сердца и имеющейся ЛГ может быть дополнительно представлен сопутствующей патологией в виде

системных заболеваний соединительной ткани, патологии легких, ВИЧ-инфекции, хронической тромбоэмболической ЛГ и т. д. В частности у больных с СНсФВ перечисленные заболевания могут вносить сомнения в гемодинамический вариант ЛГ и характеризуются добавлением прекапиллярного компонента к посткапиллярному.

В данных случаях определение ДЗЛА, ДГД, транспульмонального градиента, ЛСС при катетеризации правых отделов сердца позволит сделать выводы о гемодинамическом варианте ЛГ и решить вопрос о дальнейшей тактике ведения больного. Важно отметить, что из-за сложности фенотипа и интерпретации полученных данных катетеризацию правых отделов сердца следует проводить только в экспертных центрах ЛГ [1]. При наличии уровня ДЗЛА в пределах «серой зоны» (13–14 мм рт. ст.) может быть применимо провокационное тестирование «водной нагрузкой» с использованием внутривенной инфузии физиологического раствора во время катетеризации правых отделов сердца для понимания характера гемодинамического компонента [1, 38].

При ДЗЛА 13–15 мм рт. ст. и низкой предтестовой вероятности ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца исключена (см. таблица). При тех же показателях ДЗЛА и промежуточной или высокой предтестовой вероятности нельзя исключить ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, однако для подтверждения диагноза необходимы провокационные тесты «водной нагрузкой». На основании повышения ДЗЛА  $>15$  мм рт. ст. в сочетании с промежуточной или высокой предтестовой вероятностью подтверждается ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца [38, 44].

Важно понимать, что простое различие между пре- и посткапиллярными компонентами ЛГ может оказаться сложной, иногда невозможной задачей при оценке гемодинамики. Манометрические кривые при катетеризации правых отделов сердца могут быть некорректно оценены ввиду выполняемых измерений в неправильную фазу дыхательного цикла, динамики внутригрудного давления и т. д. Дыхательные движения могут быть глубокими и привести к варибельности полученных результатов и диагностическим сложностям [45]. По техническим особенностям и надежности регистрации давления водная нагрузка предпочтительнее физической в дифференциальной диагностике.

С учетом минимального, но все же возможного риска осложнений при инвазивной диагностике, а также противопоказаний у декомпенсированных пациентов, при аномалиях свертываемости крови (тромбоцитопения, гипокоагуляция на фоне анти-тромботических препаратов) для пациентов с ЛГ ведется поиск неинвазивных методов диагностики для определения вероятности ЛГ и ее причины, а также прогноза данной когорты больных.

За последние несколько лет созданы модели для балльной оценки вероятности ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца, для избежания проведения катетеризации правых отделов сердца. Так, D. Bonderman с коллегами предложили модель, основанную на показателях продольной деформации (strain) миокарда ПЖ, параметрах электрокардиограммы и уровне мозгового натрийуретического пептида [46]. В свою очередь коллектив ученых во главе с W. Jacobs представили модель риска, включающую анамнез заболеваний левых отделов сердца, сумму зубца S в V1 и R в V6 на электрокардиограмме, дилатацию левого предсердия и поражение митрального или аортального клапана по результатам трансторакальной эхокардиографии [47].

Работа S.E. Richter и соавт. посвящена поиску предикторов посткапиллярной ЛГ (ДЗЛА >15 мм рт. ст.). Данным коллективом ученых предложен калькулятор для неинвазивной оценки вероятности посткапиллярной ЛГ, основанный на комплексе таких факторов, как возраст >68 лет, индекс массы тела >30 кг/м<sup>2</sup>, отсутствие гипертрофии/дилатации ПЖ и дилатации ЛПП по данным трансторакальной эхокардиографии [48].

#### **Оценка сердечно-сосудистого сопряжения для дифференциального диагноза изолированной и смешанной (пост- и прекапиллярной) форм ЛГ**

Результаты пилотных работ свидетельствуют о нарушении сердечно-сосудистого сопряжения у пациентов с СН как с сохранной, так и сниженной ФВ ЛЖ. Показатель сердечно-сосудистого сопряжения представляет собой адекватное функционирование сердечно-сосудистой системы, выраженное оптимальным взаимодействием желудочков сердца и магистральных сосудов, что обеспечивает их эффективную метаболическую и энергетическую работу.

Так, в исследовании T. Sugimoto и соавт. у пациентов с СН со сниженной или сохранной ФВ, сравниваемых со здоровой контрольной группой, оценена деформация ЛПП и сердечно-сосудистое сопряжение в покое, во время физической нагрузки и фазы восстановления после нагрузки. Обе группы с СН показали более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения, выражающееся в виде отношения величины систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) к СДЛА при снижении деформации ЛПП. Полученные данные указывают на вклад ремоделирования ЛПП при СН в выраженность структурно-функциональных нарушений ПЖ и нарушения сопряжения ПЖ и ЛА [49].

Так, более низкое значение TAPSE/СДЛА отмечено у группы пациентов с СНсФВ с более тяжелым функциональным статусом [28]. Отношение TAPSE/СДЛА значительно снижается при смешанной форме (пост- и прекапиллярной) ЛГ по сравнению с изолированной посткапиллярной ЛГ и при СН без ЛГ, что указывает на более выраженное ремоделирова-

ние и структурно-функциональные нарушения ПЖ при наличии прекапиллярного компонента помимо посткапиллярного (ДГД  $\geq 7$  мм рт. ст.) [18]. При регрессионном анализе соотношение TAPSE/СДЛА было наиболее сильным параметром, различающим изолированный и смешанный типы ЛГ. Соотношение TAPSE/СДЛА представляется параметром сильной клинической значимости, однако его патофизиологическое значение требует дальнейшего изучения.

M. Gerges и соавт. оценивали сопряжение ПЖ и ЛА у пациентов с СНсФВ и СНнФВ и ЛГ инвазивным методом, определяя его как отношение конечной систолической жесткости ПЖ (Ees) к эффективной артериальной жесткости ЛА (Ea). Более выраженное нарушение сопряжения ПЖ и ЛА наблюдались у пациентов со смешанной ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца. Так, у больных пост- и прекапиллярной ЛГ значение Ees/Ea составило  $1,05 \pm 0,25$  для лиц с систолической дисфункцией ЛЖ ( $p = 0,002$ ) и  $1,17 \pm 0,27$  для лиц с нарушением диастолической функции ЛЖ ( $p = 0,027$ ) по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ (Ees/Ea при систолической дисфункции  $1,52 \pm 0,51$  и диастолической дисфункции  $1,45 \pm 0,29$  ЛЖ).

У данных пациентов значение ДГД явилось определяющим в выраженности нарушения сопряжения ПЖ и ЛА. Больные ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, с ДГД <7 мм рт. ст. и ЛСС >3 единицами Вуда (изолированная посткапиллярная ЛГ) имели менее выраженные нарушения сопряжения ПЖ/ЛА (Ees/Ea  $1,4 \pm 0,3$ ) по сравнению с теми, у кого ДГД равен 7 мм рт. ст. и ЛСС >3 единиц Вуда (Ees/Ea  $1,1 \pm 0,3$ ,  $p < 0,001$ ) [18].

#### **Заключение**

Сложный фенотип пациентов с ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца обуславливает важность детальной оценки статуса больного, характера сопутствующей патологии, своевременного комплексного обследования для понимания гемодинамического варианта ЛГ второй группы. Это позволит оперативно скорректировать патологию левых отделов сердца и/или достичь медикаментозной компенсации.

#### **Конфликт интересов**

И.Н. Ляпина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.Е. Теплова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Мартынюк заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### **Финансирование**

Исследование выполнено на базе НИИ КПССЗ, в рамках Поискового научного исследования «Разработка технологии ранней реабилитации у пациентов после операции по коррекции приобретенных пороков клапанов сердца» (приказ № 112 от 07.04.2020).

**Информация об авторах**

*Ляпина Ирина Николаевна*, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4649-5921

*Теплова Юлия Евгеньевна*, аспирант по специальности «кардиология», лаборант-исследователь 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** 0000-0001-7549-8075

*Мартынюк Тамила Витальевна*, доктор медицинских наук руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9022-8097

**Author Information Form**

*Lyapina Irina N.*, PhD, researcher at the Rehabilitation Laboratory, the Department of Clinical Cardiology, Cardiologist of pulmonary arterial hypertension center, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4649-5921

*Teplova Yuliya E.*, postgraduate student in "cardiology", assistant-researcher at the laboratory of Valvular Heart Disease, the Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7549-8075

*Martynyuk Tamila V.*, PhD, the head of department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “National medical research centre of cardiology named after academician E.I. Chazov”, the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9022-8097

**Вклад авторов в статью**

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

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

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

**Author Contribution Statement**

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

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

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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M.A., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M.. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46(4):903-75. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.
- Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия при заболеваниях левых отделов сердца. В кн. Легочная гипертензия». Под ред. С.Н. Авдеева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. с. 290-319.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Celutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibellund A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Rosenkranz S., Gibbs J.S., Wachter R., De Marco T., Vonk Noordegraaf A., Vachiery J.L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(12):942-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehv512.
- Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020;1:78-122. doi:10.24411/2076-4766-2020-10002.
- Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Режим доступа: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_LG.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf) (дата обращения 16.02.2021).
- Hoeper M.M., Ghofrani H.A., Grünig E., Klose H., Olschewski H., Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(5):73-84. doi: 10.3238/arztebl.2017.0073.
- Damy T., Goode K.M., Kallvikbacka-Bennett A., Lewinter C., Hobkirk J., Nikitin N.P., Dubois-Randé J.L., Hittinger L., Clark A.L., Cleland J.G. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2280-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehq245.
- Bursi F., McNallan S.M., Redfield M.M., Nkomo V.T., Lam C.S., Weston S.A., Jiang R., Roger V.L. Pulmonary pressures

- and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(3):222-31. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.076.
10. Mehra P., Mehta V., Sukhija R., Sinha A.K., Gupta M., Girish M.P., Aronow W.S. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Arch Med Sci.* 2019;15(1):262-273. doi: 10.5114/aoms.2017.68938.
11. Теплова Ю.Е., Ляпина И.Н., Шалева В.А., Кузьмина О.К., Евтушенко А.В., Барбараш О.Л. "Портрет" пациентов с легочной гипертензией на фоне приобретенного порока митрального клапана сердца до хирургической коррекции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2S):83-88. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-83-88.
12. Reddy Y., El-Sabbagh A., Nishimura R. Comparing pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end diastolic pressure for assessment of left-sided filling pressures. *JAMA Cardiol* 2018; 3:453–454. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0318.
13. Alamri A.K., Ma C.L., Ryan J.J. Left heart disease-related pulmonary hypertension. *Cardiol Clin.* 2022;40(1):69-76. doi: 10.1016/j.ccl.2021.08.007.
14. Macera F., Vachiéry J.L. Management of pulmonary hypertension in left heart disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2021;17(2):115-123. doi: 10.14797/RKQN5397.
15. Shah S.J., Borlaug B.A., Kitzman D.W., McCulloch A.D., Blaxall B.C., Agarwal R., Chirinos J.A., Collins S., Deo R.C., Gladwin M.T., Granzier H., Hummel S.L., Kass D.A., Redfield M.M., Sam F., Wang T.J., Desvigne-Nickens P., Adhikari B.B. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: national heart, lung, and blood institute working group summary. *Circulation.* 2020;141(12):1001-1026. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
16. Miller W.L., Grill D.E., Borlaug B.A. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(4):290-299. doi: 10.1016/j.jchf.2013.05.001.
17. Vanderpool R.R., Saul M., Nouraei M., Gladwin M.T., Simon M.A. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2018;3:298-306. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0128.
18. Gerges M., Gerges C., Pistrutto A.M., Lang M.B., Trip P., Jakowitsch J., Binder T., Lang I.M. Pulmonary hypertension in heart failure. epidemiology, right ventricular function, and survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(10):1234-46. doi: 10.1164/rccm.201503-0529OC.
19. Robbins I.M., Newman J.H., Johnson R.F., Hemnes A.R., Fremont R.D., Piana R.N., Zhao D.X., Byrne D.W. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest.* 2009;136(1):31-36. doi: 10.1378/chest.08-2008.
20. Thenappan T., Shah S.J., Gomberg-Maitland M., Collander B., Vallakati A., Shroff P., Rich S. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4(3):257-65. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958801.
21. Fayyaz A.U., Edwards W.D., Maleszewski J.J., Konik E.A., DuBrock H.M., Borlaug B.A., Frantz R.P., Jenkins S.M., Redfield M.M. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation.* 2018;137(17):1796-1810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608.
22. Charalampopoulos A., Lewis R., Hickey P., Durrington C., Elliot C., Condliffe R., Sabroe I., Kiely D.G. Pathophysiology and diagnosis of pulmonary hypertension due to left heart disease. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:174. doi: 10.3389/fmed.2018.00174.
23. Nguyen Q.T., Nsaibia M.J., Sirois M.G., Calderone A., Tardif J.C., Fen Shi Y., Ruiz M., Daneault C., Gagnon L., Grouix B., Laurin P., Dupuis J. PBI-4050 reduces pulmonary hypertension, lung fibrosis, and right ventricular dysfunction in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2020;116(1):171-182. doi: 10.1093/cvr/cvz034.
24. Guazzi M., Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(13):1718-1734. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.051.
25. Bosch L., Lam C.S.P., Gong L., Chan S.P., Sim D., Yeo D., Jaueferally F., Leong K.T.G., Ong H.Y., Ng T.P., Richards A.M., Arslan F., Ling L.H. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1664-1671. doi: 10.1002/ejhf.873.
26. Rommel K.P., von Roeder M., Oberueck C., Latuscynski K., Besler C., Blazek S., Stiermaier T., Fengler K., Adams V., Sandri M., Linke A., Schuler G., Thiele H., Lurz P. Load-independent systolic and diastolic right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction as assessed by resting and handgrip exercise pressure-volume loops. *Circ Heart Fail.* 2018;11(2):e004121. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004121.
27. Andersen M.J., Hwang S.J., Kane G.C., Melenovsky V., Olson T.P., Fetterly K., Borlaug B.A. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8(3):542-50. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002114.
28. Guazzi M., Dixon D., Labate V., Beussink-Nelson L., Bandera F., Cuttica M.J., Shah S.J. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10 Pt B):1211-1221. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.12.024.
29. van Heerebeek L., Hamdani N., Handoko M.L., Falcao-Pires I., Musters R.J., Kupreishvili K., Ijsselmuiden A.J., Schalkwijk C.G., Bronzwaer J.G., Diamant M., Borbély A., van der Velden J., Stienen G.J., Laarman G.J., Niessen H.W., Paulus W.J. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008;117(1):43-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550.
30. Ranchoux B., Nadeau V., Bourgeois A., Provencher S., Tremblay É., Omura J., Côté N., Abu-Alhayja'a R., Dumais V., Nachbar R.T., Tastet L., Dahou A., Breuils-Bonnet S., Murette A., Pibarot P., Dupuis J., Paulin R., Boucherat O., Archer S.L., Bonnet S., Potus F. Metabolic Syndrome Exacerbates Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease. *Circulation Research.* 2019;125(4):449-466. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314555.
31. Obokata M., Reddy Y.N.V., Pislaru S.V., Melenovsky V., Borlaug B.A. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2017;136:6–19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
32. Hieda M., Sarma S., Hearon C.M.Jr., Dias K.A., Martinez J., Samels M., Everding B., Palmer D., Livingston S., Morris M., Howden E., Levine B.D. Increased myocardial stiffness in patients with high-risk left ventricular hypertrophy: the hallmark of stage-b heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2020;141(2):115-123. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040332.
33. Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263–71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
34. Reddy Y.N.V., Andersen M.J., Obokata M., Koeppe K.E., Kane G.C., Melenovsky V., Olson T.P., Borlaug B.A. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):136-148. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.029.
35. Sabbatini A.R., Kararigas G. Menopause-related estrogen

decrease and the pathogenesis of HFpEF: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1074–82. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.049.

36. Assad T.R., Hemnes A.R., Larkin E.K., Glazer A.M., Xu M., Wells Q.S., Farber-Eger E.H., Sheng Q., Shyr Y., Harrell F.E., Newman J.H., Brittain E.L. Clinical and biological insights into combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2525-2536. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.942.

37. Caravita S., Faini A., Deboeck G., Bondue A., Naeije R., Parati G., Vachiéry J.L. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: Role of the pre-capillary component. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(7):754-762. doi: 10.1016/j.healun.2016.12.011.

38. Vachiéry J.L., Tedford R.J., Rosenkranz S., Palazzini M., Lang I., Guazzi M., Coghlan G., Chazova I., De Marco T. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801897. doi: 10.1183/13993003.01897.2018.

39. Charalampopoulos A., Howard L.S., Tzoulaki I., Gingsing W., Grapsa J., Wilkins M.R., Davies R.J., Nihoyannopoulos P., Connolly S.B., Gibbs J.S. Response to pulmonary arterial hypertension drug therapies in patients with pulmonary arterial hypertension and cardiovascular risk factors. *Pulm Circ*. 2014;4(4):669-78. doi: 10.1086/678512.

40. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction: prevalence, pathophysiology, and clinical perspectives. *Circ Heart Fail*. 2014;7:367-77.

41. Ussavarungsi K., Thomas C.S., Burger C.D. Prevalence of metabolic syndrome in patients with pulmonary hypertension. *Clin Respir J*. 2017;11(6):721-726. doi: 10.1111/crj.12406.

42. Edmonston D.L., Parikh K.S., Rajagopal S., Shaw L.K., Abraham D., Grabner A., Sparks M.A., Wolf M. Pulmonary hypertension subtypes and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(5):713-724. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.027.

43. Dweik R.A., Rounds S., Erzurum S.C., Archer S., Fagan K., Hassoun P.M., Hill N.S., Humbert M., Kawut S.M., Krowka M., Michelakis E., Morrell N.W., Stenmark K., Tuder

R.M., Newman J.; ATS Committee on Pulmonary Hypertension Phenotypes. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):345-55. doi: 10.1164/rccm.201311-1954ST.

44. Алеевская А.М., Выборов О.Н., Грамович В.В., Мартынюк Т.В. Проблемные аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост/прекапиллярную форму. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):54-62. doi: 10.26442/00403660.2020.09.000450.

45. Naeije R., Vachiery J.L., Yerly P., Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41(01):217-223. doi: 10.1183/09031936.00074312.

46. Bonderman D., Wexberg P., Martischinig A.M., Heinzl H., Lang M.B., Sadushi R., Skoro-Sajer N., Lang I.M. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1096-103. doi: 10.1183/09031936.00089610.

47. Jacobs W., Konings T.C., Heymans M.W., Boonstra A., Bogaard H.J., van Rossum A.C., Vonk Noordegraaf A. Noninvasive identification of left-sided heart failure in a population suspected of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):422-30. doi: 10.1183/09031936.00202814.

48. Richter S.E., Roberts K.E., Preston I.R., Hill N.S. A simple derived prediction score for the identification of an elevated pulmonary artery wedge pressure using precatheterization clinical data in patients referred to a Pulmonary Hypertension center. *Chest*. 2016;149:1261-8. doi: 10.1378/chest.15-0819.

49. Sugimoto T., Bandera F., Generati G., Alfonzetti E., Barletta M., Losito M., Labate V., Rovida M., Caracciolo M., Pappone C., Ciconte G., Guazzi M. Left atrial dynamics during exercise in mitral regurgitation of primary and secondary origin: pathophysiological insights by exercise echocardiography combined with gas exchange analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 1):25-40. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.031.

## REFERENCES

1. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M.A., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.

2. Martyniuk TV. Pulmonary hypertension in left heart diseases. In *Pulmonary hypertension*. Avdeev S.N., editors. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. p. 290-319 (In Russian)

3. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibelund A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

4. Rosenkranz S., Gibbs J.S., Wachter R., De Marco T., Vonk Noordegraaf A., Vachiéry J.L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(12):942-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehv512.

5. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal*. 2020;1:78-122. doi:10.24411/2076-4766-2020-10002. (In Russian)

6. Legochnaya gipertenziya, v tom chisle khronicheskaya tromboembolicheskaya legochnaya gipertenziya. *Klinicheskie rekomendatsii* 2020. Available at: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_LG.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf) (accessed 16.02.2021) (In Russian)

7. Hoeper M.M., Ghofrani H.A., Grünig E., Klose H., Olschewski H., Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(5):73-84. doi: 10.3238/arztebl.2017.0073.

8. Damy T., Goode K.M., Kallvikbacka-Bennett A., Lewinter C., Hobkirk J., Nikitin N.P., Dubois-Randé J.L., Hittinger L., Clark A.L., Cleland J.G. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2280-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehq245.

9. Bursi F., McNallan S.M., Redfield M.M., Nkomo V.T., Lam C.S., Weston S.A., Jiang R., Roger V.L. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):222-31. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.076.

10. Mehra P., Mehta V., Sukhija R., Sinha A.K., Gupta M., Girish M.P., Aronow W.S. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Arch Med Sci*. 2019;15(1):262-273. doi: 10.5114/aoms.2017.68938.

11. Teplova Yu.E., Lyapina I.N., Shaleva V.A., Kuzmina O.K., Evtushenko A.V., Barbarash O.L. "Portrait" of patients with pulmonary hypertension, associated with mitral valve diseases before cardiac surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(2S):83-88. (In Russian) doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-83-88.

12. Reddy Y., El-Sabbagh A., Nishimura R. Comparing pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end diastolic pressure for assessment of left-sided filling pressures. *JAMA Cardiol* 2018; 3:453–454. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0318.
13. Alamri A.K., Ma C.L., Ryan J.J. Left heart disease-related pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*. 2022;40(1):69-76. doi: 10.1016/j.ccl.2021.08.007.
14. Macera F., Vachiéry J.L. Management of pulmonary hypertension in left heart disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2021;17(2):115-123. doi: 10.14797/RKQN5397.
15. Shah S.J., Borlaug B.A., Kitzman D.W., McCulloch A.D., Blaxall B.C., Agarwal R., Chirinos J.A., Collins S., Deo R.C., Gladwin M.T., Granzier H., Hummel S.L., Kass D.A., Redfield M.M., Sam F., Wang T.J., Desvigne-Nickens P., Adhikari B.B. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: national heart, lung, and blood institute working group summary. *Circulation*. 2020;141(12):1001-1026. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
16. Miller W.L., Grill D.E., Borlaug B.A. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):290-299. doi: 10.1016/j.jchf.2013.05.001.
17. Vanderpool R.R., Saul M., Nouraei M., Gladwin M.T., Simon M.A. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2018;3:298-306. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0128.
18. Gerges M., Gerges C., Pistritto A.M., Lang M.B., Trip P., Jakowitsch J., Binder T., Lang I.M. Pulmonary hypertension in heart failure: epidemiology, right ventricular function, and survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1234-46. doi: 10.1164/rccm.201503-0529OC.
19. Robbins I.M., Newman J.H., Johnson R.F., Hemnes A.R., Fremont R.D., Piana R.N., Zhao D.X., Byrne D.W. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest*. 2009;136(1):31-36. doi: 10.1378/chest.08-2008.
20. Thenappan T., Shah S.J., Gomberg-Maitland M., Collander B., Vallakati A., Shroff P., Rich S. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):257-65. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958801.
21. Fayyaz A.U., Edwards W.D., Maleszewski J.J., Konik E.A., DuBrock H.M., Borlaug B.A., Frantz R.P., Jenkins S.M., Redfield M.M. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation*. 2018;137(17):1796-1810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608.
22. Charalampopoulos A., Lewis R., Hickey P., Durrington C., Elliot C., Condliffe R., Sabroe I., Kiely D.G. Pathophysiology and diagnosis of pulmonary hypertension due to left heart disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:174. doi: 10.3389/fmed.2018.00174.
23. Nguyen Q.T., Nsaibia M.J., Sirois M.G., Calderone A., Tardif J.C., Fen Shi Y., Ruiz M., Daneault C., Gagnon L., Groulx B., Laurin P., Dupuis J. PBI-4050 reduces pulmonary hypertension, lung fibrosis, and right ventricular dysfunction in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2020;116(1):171-182. doi: 10.1093/cvr/cvz034.
24. Guazzi M., Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(13):1718-1734. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.051.
25. Bosch L., Lam C.S.P., Gong L., Chan S.P., Sim D., Yeo D., Jaufeerally F., Leong K.T.G., Ong H.Y., Ng T.P., Richards A.M., Arslan F., Ling L.H. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1664-1671. doi: 10.1002/ejhf.873.
26. Rommel K.P., von Roeder M., Oberueck C., Latuscynski K., Besler C., Blazek S., Stiermaier T., Fengler K., Adams V., Sandri M., Linke A., Schuler G., Thiele H., Lurz P. Load-independent systolic and diastolic right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction as assessed by resting and handgrip exercise pressure-volume loops. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004121. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004121.
27. Andersen M.J., Hwang S.J., Kane G.C., Melenovsky V., Olson T.P., Fetterly K., Borlaug B.A. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(3):542-50. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002114.
28. Guazzi M., Dixon D., Labate V., Beussink-Nelson L., Bandera F., Cuttica M.J., Shah S.J. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10 Pt B):1211-1221. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.12.024.
29. van Heerebeek L., Hamdani N., Handoko M.L., Falcao-Pires I., Musters R.J., Kupreishvili K., Ijsselmuiden A.J., Schalkwijk C.G., Bronzwaer J.G., Diamant M., Borbély A., van der Velden J., Stienen G.J., Laarman G.J., Niessen H.W., Paulus W.J. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008;117(1):43-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550.
30. Ranchoux B., Nadeau V., Bourgeois A., Provencher S., Tremblay É., Omura J., Côté N., Abu-Alhayja'a R., Dumais V., Nachbar R.T., Tastet L., Dahou A., Breuils-Bonnet S., Murette A., Pibarot P., Dupuis J., Paulin R., Boucherat O., Archer S.L., Bonnet S., Potus F. Metabolic Syndrome Exacerbates Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease. *Circulation Research*. 2019;125(4):449-466. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314555.
31. Obokata M., Reddy Y.N.V., Pislaru S.V., Melenovsky V., Borlaug B.A. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017;136:6–19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
32. Hieda M., Sarma S., Hearon C.M.Jr., Dias K.A., Martinez J., Samels M., Everding B., Palmer D., Livingston S., Morris M., Howden E., Levine B.D. Increased myocardial stiffness in patients with high-risk left ventricular hypertrophy: the hallmark of stage-b heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2020;141(2):115-123. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040332.
33. Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263–71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
34. Reddy Y.N.V., Andersen M.J., Obokata M., Koeppe K.E., Kane G.C., Melenovsky V., Olson T.P., Borlaug B.A. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):136-148. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.029.
35. Sabbatini A.R., Kararigas G. Menopause-related estrogen decrease and the pathogenesis of HFpEF: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1074–82. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.049.
36. Assad T.R., Hemnes A.R., Larkin E.K., Glazer A.M., Xu M., Wells Q.S., Farber-Eger E.H., Sheng Q., Shyr Y., Harrell F.E., Newman J.H., Brittain E.L. Clinical and biological insights into combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2525-2536. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.942.
37. Caravita S., Faini A., Deboeck G., Bondue A., Naeije R., Parati G., Vachiéry J.L. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: Role of the pre-capillary component. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(7):754-762. doi: 10.1016/j.healun.2016.12.011.

38. Vachiéry J.L., Tedford R.J., Rosenkranz S., Palazzini M., Lang I., Guazzi M., Coghlan G., Chazova I., De Marco T. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801897. doi: 10.1183/13993003.01897-2018.
39. Charalampopoulos A., Howard L.S., Tzoulaki I., Gin-Sing W., Grapsa J., Wilkins M.R., Davies R.J., Nihoyannopoulos P., Connolly S.B., Gibbs J.S. Response to pulmonary arterial hypertension drug therapies in patients with pulmonary arterial hypertension and cardiovascular risk factors. *Pulm Circ*. 2014;4(4):669-78. doi: 10.1086/678512.
40. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction: prevalence, pathophysiology, and clinical perspectives. *Circ Heart Fail*. 2014;7:367-77.
41. Ussavarungsi K., Thomas C.S., Burger C.D. Prevalence of metabolic syndrome in patients with pulmonary hypertension. *Clin Respir J*. 2017;11(6):721-726. doi: 10.1111/crj.12406.
42. Edmonston D.L., Parikh K.S., Rajagopal S., Shaw L.K., Abraham D., Grabner A., Sparks M.A., Wolf M. Pulmonary hypertension subtypes and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(5):713-724. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.027.
43. Dweik R.A., Rounds S., Erzurum S.C., Archer S., Fagan K., Hassoun P.M., Hill N.S., Humbert M., Kawut S.M., Krowka M., Michelakis E., Morrell N.W., Stenmark K., Tuder R.M., Newman J.; ATS Committee on Pulmonary Hypertension Phenotypes. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):345-55. doi: 10.1164/rccm.201311-1954ST.
44. Aleevskaya A.M., Vyborov O.N., Gramovich V.V., Martynyuk T.V. Problematic aspects of pulmonary hypertension due to left heart disease: focus on combined postcapillary and precapillary pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive*. 2020;92(9):54-62. (In Russian) doi: 10.26442/00403660.2020.09.000450
45. Naeije R., Vachiery J.L., Yerly P., Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41(01):217-223. doi: 10.1183/09031936.00074312.
46. Bonderman D., Wexberg P., Martischinig A.M., Heinzl H., Lang M.B., Sadushi R., Skoro-Sajer N., Lang I.M. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1096-103. doi: 10.1183/09031936.00089610.
47. Jacobs W., Konings T.C., Heymans M.W., Boonstra A., Bogaard H.J., van Rossum A.C., Vonk Noordegraaf A. Noninvasive identification of left-sided heart failure in a population suspected of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):422-30. doi: 10.1183/09031936.00202814.
48. Richter S.E., Roberts K.E., Preston I.R., Hill N.S. A simple derived prediction score for the identification of an elevated pulmonary artery wedge pressure using precatheterization clinical data in patients referred to a Pulmonary Hypertension center. *Chest*. 2016;149:1261-8. doi: 10.1378/chest.15-0819.
49. Sugimoto T., Bandera F., Generati G., Alfonzetti E., Barletta M., Losito M., Labate V., Rovida M., Caracciolo M., Pappone C., Ciconte G., Guazzi M. Left atrial dynamics during exercise in mitral regurgitation of primary and secondary origin: pathophysiological insights by exercise echocardiography combined with gas exchange analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 1):25-40. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.031.

**Для цитирования:** Ляпина И.Н., Теплова Ю.Е., Мартынюк Т.В. Фенотип пациентов с легочной гипертензией вследствие патологии левых отделов сердца: особенности патофизиологии и дифференциальной диагностики. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4): 118-129. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-118-129

**To cite:** Lyapina I.N., Teplova Yu.E., Martynyuk T.V. Phenotype of patients with pulmonary hypertension due to left heart disease: features of pathophysiology and differential diagnosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4): 118-129. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-118-129



УДК 612.434'73:616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-130-138

## РОЛЬ ОКСИТОЦИНА В ЗАЩИТНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

О.В. Боровлева, Д.С. Каскаева, М.М. Петрова, О.Л. Лопатина, А.В. Боровлева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

### Основные положения

• В данном обзоре литературы представлена актуальная информация о связи окситоцина и сердечно-сосудистой системы. Помимо известного действия окситоцин участвует в регуляции и непосредственно синтезируется в сердечно-сосудистой системе. Данный факт свидетельствует о том, что изучение окситоцина как гормона сердечно-сосудистой системы крайне важно, так как при помощи данного пептида в дальнейшем могут быть разработаны механизмы борьбы с патологией сердечно-сосудистой системы.

### Резюме

Окситоцин синтезируется в эндотелиальных клетках сердечно-сосудистой системы и осуществляет воздействие путем связывания с окситоциновыми рецепторами. Доказано воздействие окситоцина на тонус сосудистой стенки, артериальное давление, рост и ремоделирование сосудов, а также участие в сердечно-сосудистой регуляции. Хорошо изучено благоприятное влияние окситоцина на размер инфаркта и сократительную функцию сердца при реперфузии. Механизмы этой кардиопротекции окончательно не определены. Опубликованные данные показывают, что лечение окситоцином улучшает работу сердца, уменьшает апоптоз и воспаление и увеличивает васкуляризацию рубцов. Окситоцин стимулирует дифференцировку стволовых клеток в клоны кардиомиоцитов, а также образование эндотелиальных и гладкомышечных клеток, что в свою очередь способствует ангиогенезу. Благоприятное действие окситоцина может включать увеличение поглощения глюкозы кардиомиоцитами, снижение гипертрофии кардиомиоцитов и окислительного стресса. Окситоцин обладает кардиозащитным действием, которое проявляется в уменьшении воспалительной реакции и улучшении сердечно-сосудистой и метаболической функций. Из-за плеiotропной природы эффектов окситоцина последний демонстрирует потенциал в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. В данном обзоре описаны возможные внутриклеточные механизмы действия окситоцина, участвующие в кардиопротекции.

### Ключевые слова

Окситоцин • Кардиопротекция • Сердечно-сосудистая система • Рецептор окситоцина • Сердечно-сосудистая регуляция • Заболевания сердечно-сосудистой системы • Ишемическая болезнь сердца

Поступила в редакцию: 01.09.2022; поступила после доработки: 16.10.2022; принята к печати: 25.11.2022

## THE ROLE OF OXYTOCIN IN CARDIOVASCULAR PROTECTION

O.V. Borovleva, D.S. Kaskayeva, M.M. Petrova, O.L. Lopatina, A.V. Borovleva

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Partizan Zheleznyak St., 1, Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

### Highlights

• This literature review presents up-to-date data on the relationship between oxytocin and cardiovascular system. In addition to widely known action, oxytocin also participates in regulation and is directly synthesized in the cardiovascular system. Thus, studying oxytocin as a hormone of the cardiovascular

Для корреспонденции: Ольга Владимировна Боровлева, olya8516@gmail.com; адрес: ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

Corresponding author: Olga V. Borovleva, olya8516@gmail.com; address: 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

system is very important, since this peptide can be used for treatment of cardiovascular system pathologies in the future.

### Abstract

Oxytocin is synthesized in endothelial cells of the cardiovascular system and exerts its effects by oxytocin receptors. The effect of oxytocin on vascular tone, blood pressure, vascular growth and remodeling, as well as participation in cardiovascular regulation has been proven. The positive effect of oxytocin on infarct size and recovery of contractile function in reperfusion is well studied. It should be noted that the mechanisms of this cardioprotective effect have not yet been studied. Research evidence suggests that oxytocin therapy significantly improves cardiac function, reduces inflammation and apoptosis, and improves scar vascularization. Oxytocin stimulates the transformation of stem cells into clones of cardiomyocytes. Oxytocin promotes angiogenesis by stimulating the formation of endothelial and smooth muscle cells. Increased consumption of glucose by cardiomyocytes, inhibition of cardiomyocyte hypertrophy, and a decrease in oxidative stress are the reasons for the positive effects of oxytocin. Oxytocin reduces inflammation, improves cardiovascular and metabolic function. This is the manifestation of the cardioprotective effect of oxytocin. Potential treatment of cardiovascular diseases with oxytocin is possible due to the pleiotropic nature of oxytocin effects. This review indicates the likely mechanisms of oxytocin action at the cellular level that are involved in cardioprotection.

### Keywords

Oxytocin • Cardioprotection • Cardiovascular system • Oxytocin receptor • Cardiovascular regulation • Cardiovascular diseases • Coronary artery disease

*Received: 01.09.2022; received in revised form: 16.10.2022; accepted: 25.11.2022*

### Список сокращений

ИМ – инфаркт миокарда	eNOS – эндотелиальная синтаза окиси азота
КМЦ – кардиомиоцит	NO – оксид азота
ПНП – предсердный натрийуретический пептид	OT – окситоцин
Сав – кавеолы	OTR – рецепторы окситоцина

### Окситоцин и сердечно-сосудистая и кардиоренальная системы

В эндотелиальных клетках сердца грызунов и человека присутствует собственная специфическая система окситоцина (OT), которая включает окситоцин и его рецепторы (OTR) [1, 2]. Присутствие OT и OTR в эндотелиальных клетках камер сердца указывает на аутокринную и/или паракринную роль этого пептида. Эффекты OT опосредуются OTR, которые присутствуют в эндотелиальных клетках крупных сосудов [2, 3], а также в микрососудах сердца, которые экспрессируют маркер CD31 и эндотелиальный оксид азота (NO) [4]. У взрослых крыс OTR экспрессируются в клетках во всех камерах сердца, но больше всего их обнаруживается в эндотелии и кардиомиоцитах (КМЦ) [5, 6]. OT выполняет свои функции путем связывания с OTR в клетках сердца или в сосудистой сети, регулируя такую функцию, как уменьшение преднагрузки левого желудочка и инотропное действие на сердце [2].

Окситоцин, локализующийся в эндотелиальных

клетках сосудов, участвует в контроле сосудистого тонуса и кровотока, возобновлении роста эндотелиальных клеток и ремоделирования сосудов [7]; в зависимости от сосудистого русла вызывает как сужение, так и расширение сосудов [8]. В результате системное воздействие OT оказывает значительное влияние на сосудистый тонус, кровоток и давление, а также сердечно-сосудистую регуляцию [1, 9]. Однако мыши с дефицитом OT или OTR, по-видимому, не демонстрируют дефицита сердечной функции [10]. Однако стоит отметить, что сердечно-сосудистая функция нарушается у исследуемых взрослых мышей с ожирением и дефицитом функции OTR. Фактически различия отмечены в базальном уровне артериального давления, функции барорефлекса и вегетативной функции у OT-дефицитных мышей, что подтверждает роль системы OT в сердечно-сосудистой функции [11].

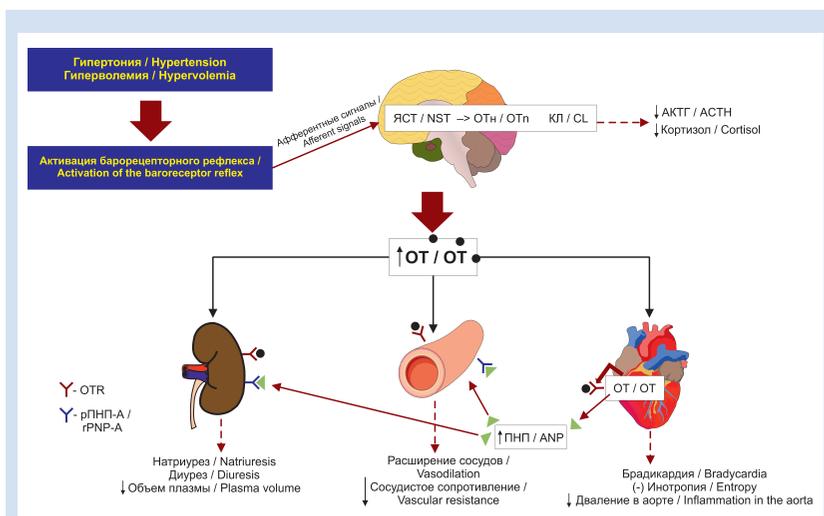
Начиная с первого исследования, посвященного воздействию OT на сердечную систему, четко установлено, что помимо прямого действия OT на сердечно-сосудистую регуляцию эффекты OT также

опосредуются высвобождением предсердного натрийуретического пептида (ПНП) [1]. В экспериментах на изолированном сердце выявлено, что ОТ регулирует коронарное перфузионное давление, индуцируя вазодилатацию артерий коронарного сопротивления. ПНП также участвует во многих полезных действиях, таких как уменьшение внеклеточной жидкости, улучшение фракции выброса сердца и ингибирование как гипертрофии КМЦ, так и фиброза при сердечной недостаточности [1]. ПНП и мозговой натрийуретический пептид являются сильнодействующими диуретическими, натрийуретическими и сосудорасширяющими гормонами, синтезируемыми в сердце, головном мозге и различных периферических тканях [12]. Также NO, ключевой регулятор сердечной и сосудистой функции, участвует во многих действиях в сердце и сосудистом русле с помощью ОТ [1]. Ряд социальных и репродуктивных форм поведения, таких как грудное вскармливание, кожный контакт между матерью и младенцем, а также сексуальная активность наедине или с другими, связаны с сенсорной стимуляцией ОТ [13, 14].

Роль ОТ в регуляции артериального давления изучена достаточно [1, 13, 15, 16]. ОТ регулирует артериальное давление, действуя как через центральные, так и периферические механизмы. Внутричерепные инъекции ОТ воздействуют на артериальное давление. Снижение артериального давления и брадикардия при центральном применении ОТ связаны с повышенной реактивностью  $\alpha$ 2-адренергических рецепторов в голубом пятне, ядре солитарного тракта и дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва [13, 16]. Подкожные

инъекции ОТ также могут снижать артериальное давление, воздействуя периферически на сердечно-сосудистую и почечную системы. Действуя через эти системы, ОТ снижает артериальное давление, модулируя вегетативную нервную систему, что приводит к уменьшению частоты сердечных сокращений и сократительной способности. Кроме того, ОТ сокращает сосудистое сопротивление периферических кровеносных сосудов и увеличивает почечный кровоток, оказывая натрийуретический эффект и уменьшая объем циркулирующей крови [15, 16]. Высвобождение ПНП из предсердных КМЦ, опосредованное паракринным действием ОТ, также благоприятно снижает артериальное давление. Это косвенно подавляет синтез ренина и альдостерона и вызывает форсированный диурез [16].

Активация барорецепторного (почечного, аортального и каротидного) рефлекса на увеличение объема крови или гипертонию и последующая интеграция афферентных сигналов в ядро солитарного тракта активируют окситоцинергические нейроны. Это вызывает синтез ОТ из гипоталамуса и выброс его в плазму. В плазме ОТ может связываться с ОТ, обнаруженными в сердце, почках и сосудистой сети. Сердце также является источником ОTR, где он может связываться со своими рецепторами. Активация ОTR в сердце вызывает брадикардию и снижение инотропии, а также высвобождение ПНП и NO. Высвобождение ПНП вызывает расширение сосудов периферических артериол после связывания с рецептором натрийуретического пептида. Воздействие ОТ на периферическую вазодилатацию – это NO-зависимый эффект вазодилатации. ПНП также связывается с рецепторами натрийуретического пептида в почечных сосудах. Физиологические концентрации ОТ и ПНП вызывают расширение артериол, что приводит к диурезу, натрийурезу, калиурезу и уменьшению объема плазмы. Чистый эффект – снижение артериального давления. Известно, что высокие уровни ОТ, центрально продуцируемые окситоцинергической системой или в плазме, подавляют ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Это снижает высвобождение кортиколиберина из гипоталамуса и выработку адренокортикотропного гормона и кортизола (рисунк).



Роль окситоцина в регуляции артериального давления

**Примечание:** АКТГ – адренокортикотропный гормон; КЛ – кортиколиберин; ОТ – окситоцин; ОТн – окситоцинергические нейроны; ПНП – предсердный натрийуретический пептид; рПНП-А – рецептор предсердного натрийуретического пептида, тип А; ЯСТ – ядросолитарный тракт; ОTR – рецептор окситоцина.

The role of oxytocin in the regulation of blood pressure

**Note:** ACTH – adrenocorticotrophic hormone; ANP – atrial natriuretic peptide; CL – corticoliberin; NST – the nucleus of the solitary tract; Oxt – oxytocin; OTn – oxytocinergic neurons; OTR – oxytocin receptor; rPNP-A – atrial natriuretic peptide receptor, type A.

### Воздействие окситоцина на регенерацию сердца

Известно об усилении синтеза ОТ и экспрессии ОTR в развивающемся сердце на 21-й день беременности и в первые постнатальные дни [17]. На этой стадии сердечные клетки

интенсивно пролиферируют *in vitro* и содержат многочисленные кардиальные клетки-предшественники (CPCs), которые могут вносить вклад в сердечные репаративные процессы [18]. В нескольких исследованиях предложена роль ОТ в пролиферации клеток [19], а также выдвинуто предположение о том, что ОТ участвует в дифференцировке стволовых клеток в сердечные клоны. В экспериментах для дифференцировки использовали хорошо зарекомендовавшую себя клеточную линию эмбриональной карциномы мыши (P19) для оценки ранней дифференцировки клеток сердца [20]. Эффективная дифференцировка линии клеток P19 зависит от предшествующего образования неадгезирующих клеточных агрегатов, которые могут дифференцироваться во все три зародышевых листка. Обработка агрегатов 10–7M раствором ОТ приводила к образованию колоний пульсирующих клеток, которые были дифференцированы как КМЦ с использованием гистологических, молекулярных и электрофизиологических маркеров [21]. В последующем обнаружено, что активация синтеза NO играет важную роль в ОТ-опосредованной дифференцировке КМЦ, а также что ОТ стимулирует дифференцировку эндотелиальных и гладкомышечных клеток [7], способствуя ангиогенезу.

В ряде сообщений показано, что кардиомиогенез происходит в различных линиях стволовых клеток, включая соматические стволовые клетки (Sca-1) [22], выделенные из предшественников сердечных стволовых клеток взрослых мышей и крыс, идентифицированных как побочная популяция. Эти и другие данные свидетельствуют о том, что ОТ служит естественным кардиоморфогеном [23].

В отличие от системы ОТ в гипоталамусе уровни ОТ и OTR повышаются в постнатальных КМЦ, а затем снижаются у взрослых кардиомиоцитов [17]. Интересно, что хорошо известная и основная кардиомиогенная ретиноевая кислота увеличивает экспрессию ОТ в сердце плода мыши [17]. Соответственно, создание функциональных КМЦ из стволовых клеток с помощью ОТ [21] предложено для сердечной клеточной терапии [19].

### Молекулярные сигналы окситоцина в сердце

Кроме того, ОТ участвует в поддержании жизнеспособности и морфологической структуры КМЦ в поврежденном сердце. Чтобы объяснить этот эффект, предложено несколько механизмов действия ОТ в сердечных клетках: снижение апоптоза, гипертрофии и фиброза КМЦ, а также увеличение поглощения и окисления глюкозы. Благоприятные воздействия ОТ также проявляются в результате повышенной клеточной пролиферации и дифференцировки сердечных стволовых клеток [15].

Эффекты ОТ, которые приводят к снижению частоты сердечных сокращений и инотропии, а также расширению сосудов, опосредуются путями через

ПНП – циклический и NO-циклический гуанозинмонофосфат [15]. Существует исследование, которое было выполнено с использованием линии миогенных клеток (H9c2), полученных из эмбрионального миокарда сердца крысы. Эта клеточная линия экспрессирует пути передачи сигналов КМЦ [24] и служит установленной моделью *in vitro* для изучения КМЦ при сердечных патологиях. Исследования подтверждают характеристики кардиоподобных клеток линии H9c2 с точки зрения их сходства со взрослыми КМЦ и скорости митохондриального дыхания, а также актуальности и уязвимости в условиях ишемии и реперфузии [25]. С использованием клеток линии H9c2, подвергнутых моделированию ишемии и реперфузии, исследована роль ОТ в жизнеспособности и устойчивости клеток к апоптозу [26]. Жизнеспособность клеток сохранялась за счет активации OTR, тогда как в клетках, экспрессирующих низкие уровни OTR в результате РНК-опосредованного нокадауна, ОТ увеличивал гибель клеток в условиях ишемии и реперфузии. Лечение ОТ также имело пролиферативное, антиапоптотическое и антифиброзное действия [4].

OTR представляют собой рецепторы, сопряженные с G-белком. Интегральный мембранный белок класса Gq/11α и передача сигналов активируют фосфолипазу C-β, вызывая повышение внутриклеточных уровней образования инозитол-3-фосфата и диацилглицерина при связывании ОТ. В результате стимулируются вход Ca<sup>2+</sup> из внеклеточного пространства и высвобождение из саркоплазматического ретикулума, что приводит к диссипации митохондриального электрохимического градиента [27]. Активация протеинкиназы C с помощью диацилглицерина сигнализирует о выживании внеклеточной сигнально-регулируемой киназы и нижестоящих мишеней, а мобилизация внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> стимулирует высвобождение ПНП из КМЦ [28]. Сообщалось о кардиозащите с помощью фосфоинозитид-3-киназы и NO при ОТ [29]. Более того, на кроличьей модели инфаркта миокарда (ИМ) активация преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) и внеклеточной сигнально-регулируемой киназы, ключевых молекул, которые обеспечивают передачу сигналов выживания, усиливалась в ишемических областях сердца, обработанного ОТ, но не в контрольных сердцах [29]. Повышенная продукция NO благотворно влияет на функцию сосудов и миокарда и является ключевой молекулой в ангиогенезе, включая передачу сигналов фактора роста эндотелия сосудов через путь фосфоинозитид-3-киназы [30]. Пути киназы кальций-кальмодулинкиназы и активируемой протеинкиназы также активируются в присутствии ОТ в КМЦ. Активация пути активируемой протеинкиназы признана кардиозащитной за счет уменьшения степени апоптоза и повреждения клеток после ишемии и реперфузии [31].

Сигналы, сформированные внутри КМЦ, представляют собой механизм повышения специфичности и эффективности путей передачи сигналов, участвующих в защите [32]. Собранные в кавеолах (Cav), эти везикулярные и мультимолекулярные сигнальные комплексы нацелены на внешнюю митохондриальную мембрану и нарушают активность АТФ-чувствительных калиевых каналов, увеличивая образование активных форм кислорода. Это приводит к активации протеинкиназы С-эпсилон и ингибированию митохондриальной поры в митохондриях и уменьшению повреждения миокарда [33]. В этом отношении известно, что сигналы, действуя через рецептор, связанный с G-белком, вызывают кардиопротекцию как в пре-, так и посткондиционных условиях [34]. Продемонстрировано, что OTR, расположенные внутри и снаружи микродоменов кавеол, инициируют разные сигнальные пути; в зависимости от их локализации OTR может трансактивировать рецептор эпидермального фактора роста и активировать внеклеточную сигнально-регулируемую киназу 1/2, используя разные промежуточные продукты передачи сигналов [35]. Имеются доказательства того, что лечение OT стимулирует образование сигналов в КМЦ. В КМЦ эндотелиальная синтаза окиси азота (eNOS) локализуется в Cav-3, позволяя активировать eNOS рецепторами клеточной поверхности и высвобождать NO на клеточной поверхности для межклеточной передачи сигналов [36]. При использовании кардиомиобластов линии H9c2 обнаружено, что ишемия и реперфузия увеличивают экспрессию Cav-3 при значительном взаимодействии с лечением OT. Кроме того, иммунофлуоресцентная микроскопия продемонстрировала, что транслокация Cav-3 с поверхности клетки в перинуклеарную область клетки происходит там, где концентрируются митохондрии [26]. Совместная локализация фосфорилированной протеинкиназы с митохондриальными белками и фосфорилированной формой eNOS подтверждает участие OT в формировании сигналов. Этот эффект подавляется протеинкиназой G. Ингибирование с помощью этого механизма также блокирует благотворное влияние OT на жизнеспособность КМЦ [26]. Вышеописанные механизмы указывают на pleiotropic молекулярные механизмы, участвующие в кардиопротекции.

#### Защитная роль окситоцина в сердце

Помимо хорошо задокументированной роли OT в классических репродуктивных функциях полученные данные свидетельствуют о том, что активация OT и ПНП-опосредованной передачи сигналов может благоприятствовать сердечно-сосудистой функции во время беременности [14]. Предполагается, что стимуляция OTR и ПНП в сердечно-со-

судистой системе защищает сердечно-сосудистую функцию матери и плода. Однако в литературе представлен ряд сообщений о том, что негативное действие OT после болюсной инъекции при высокой концентрации OT может быть вредным для сердечно-сосудистой системы и повышать риск сердечной недостаточности у матери и потомства [37]. Напротив, продемонстрированы наличие фиброзных отложений, гипертрофия КМЦ, разрежение капилляров в сердце и повышенная экспрессия маркеров сердечной патологии у беременных крыс после ишемии плаценты [38].

Некоторые из этих пагубных последствий предотвращены лечением этанерцептом, растворимым рецептором TNF- $\alpha$ , который активировал eNOS и усиливал OTR, идентифицированный в сердечных микрососудах [38]. Кроме того, активация OTR с использованием эстрогенного стимула генистеина у овариэктомированных крыс была потенциально связана с улучшением структуры аорты и функциональных параметров сердца [4].

При изучении роли системы OT и OTR как полезной или вредной важно учитывать тонкий баланс, который существует между сердечным OTR и уровнями OT, производимыми локально, и концентрацией OT, присутствующей в кровотоке. Более того, опубликованные данные поднимают важный вопрос о том, как естественные вариации в сердечной системе OT могут влиять на патологию и физиологическую обработку OT в сердце. Также важное значение в этой кардиоспецифической сверхэкспрессии модели OTR играет роль аргинин-вазопрессинная система: аргинин-вазопрессин (AVP) и рецепторы к AVP (V1/V2-рецепторы) [1].

OT и ПНП имеют высокое сродство со своими собственными рецепторами, однако, когда эти пептиды вводятся в высоких концентрациях, вероятно перекрестная связь между этими гормонами с OTR и ПНП. Например, в зависимости от концентрации и пути введения OT вызывает диуретические и антидиуретические реакции в почках крыс [39]. При использовании физиологической концентрации диурез и натрийурез стимулируются у грызунов [10] с помощью механизмов, которые включают высвобождение ПНП сердцем и активацию OTR в почках с образованием NO [40]. При наличии фармакологической концентрации OT [41] или хронической инфузии наблюдается антидиуретический эффект. Кроме того, OTR и аналогичные рецепторы (т.е. класс 1 типа родопсина), связанные с G-белком, регулируются изменениями в экспрессии рецептора и резистентности, а также локальными концентрациями OT, подверженными воздействию OTR [42].

Введение экзогенного OT регулирует внутреннюю проводящую систему сердца, обуславливая отрицательный хронотропный эффект [2]. OT вызывает

временный отрицательный инотропный и хронотропный эффекты в изолированном перфузируемом правом предсердии собаки за счет увеличения продукции NO и высвобождения ацетилхолина на парасимпатических постганглионарных нейронах сердца. Снижение хронотропности сердца снижает потребление кислорода и улучшает коронарный и субэндокардиальный кровоток, что приводит к усилению сократительной функции [43]. Продемонстрирована важность этих воздействий ОТ на внутреннюю нервную систему сердца [44]: потребление норадреналина и экспрессия кардиоингибирующих рецепторов стимулировались в сердце хронически социально изолированных животных, получавших ОТ. Это может защитить сердечно-сосудистую систему в условиях стресса, в период активности как симпатической, так и симпатoadrenalной систем. Поэтому с точки зрения фармакотерапии следует разработать аналоги ОТ, чтобы предложить безопасное и эффективное лечение сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Далее рассмотрим механизмы кардиопротективного эффекта ОТ при ишемической болезни сердца, которая в виде острого ИМ и острого коронарного синдрома является частой причиной смерти. Своевременная реперфузия коронарных артерий после острого ИМ имеет решающее значение для восстановления кровотока. Уменьшения объема зоны инфаркта также можно добиться, подвергая сердце повторяющимся коротким периодам ишемии, за которыми следует реперфузия [45].

В доклинических исследованиях на экспериментальных моделях животных выявлены многочисленные молекулярные пути, потенциально участвующие в гибели клеток и доступные для терапевтического вмешательства [46]. Однако применение этих кардиозащитных подходов в соответствующей клинической сфере было разочаровывающим и предложено множество потенциальных причин для этого [47]. Во-первых, пациенты, включенные в данные испытания, как правило, находились в преклонном возрасте и имели несколько коморбидных заболеваний, таких как гиперлипидемия, гипертония, ожирение и диабет; эти условия трудно воспроизвести на животных моделях, используемых в исследовательских целях [46, 48, 49]. Во-вторых, поскольку ИМ является многофакторным, смерть КМЦ происходит через несколько механизмов и путей, влияя на тромбоциты, фибробласты, эндотелиальные, гладкомышечные и иммунные клетки. В этом отношении оптимальная кардиозащита, вероятно, требует применения нескольких комбинаций добавочных или синергетических многоцелевых методов лечения [50].

В этом контексте плейотропная природа ОТ проявляется в качестве значимого гормона, который может обеспечить дополнительные преимущества

при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Растет признание антиишемического действия ОТ на экспериментальных моделях реперфузионного повреждения. Так, в моделях ишемической болезни сердца у крыс и кроликов ОТ способствовала восстановлению функции левого желудочка за счет уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений и размера зоны инфаркта [29, 43]. Подавление системы ОТ-OTR, вызванное экспериментальным ИМ, может быть купировано с помощью ОТ, вводимого либо до начала ишемии, либо через 7 дней после ишемического повреждения [4].

Кроме того, лечение ОТ улучшило работу сердца, увеличило васкуляризацию рубцов и уменьшило апоптоз. Этот антиапоптотический эффект ОТ и OTR выявлен на проведенных экспериментах с использованием клеток линии H9c2, трансфицированных последовательностями мРНК, комплементарными мРНК OTR. В клетках, экспрессирующих пониженное содержание OTR, обработка ОТ усиливала апоптотический эффект реперфузии, тогда как в контрольных клетках, обработанных скремблированной мРНК, ОТ вызывал значительную защиту [26]. Эти эффекты согласуются с наблюдением, что в ранний период после ИМ у крысы экспрессия мРНК OTR значительно снижается, а затем постепенно увеличивается выше нормальных уровней после лечения ОТ [4].

### Заключение

ОТ и OTR продуцируются в сердечно-сосудистой системе и имеют решающее значение в регуляции сердечно-сосудистой функции на раннем этапе развития и во взрослом возрасте. Основные действия ОТ включают регулирование хроно- и инотропии сердца, а также тонуса сосудов сердечного сопротивления. ОТ также участвует в регуляции артериального давления и объема циркулирующей крови через сердечно-почечную ось и высвобождении ПНП и NO. Помимо регуляции и защиты сердечно-сосудистой системы ОТ оказывает сильное антиоксидантное и противовоспалительное действие на КМЦ. В клетках ОТ воздействует на митохондрии, способствуя поглощению глюкозы и уменьшая эффекты активных форм кислорода при реперфузии.

Исследования на животных показывают, что ОТ является не только пептидом, защищающим сердечно-сосудистую систему, но также играет важную роль в гомеостазе сердечно-сосудистой системы и уменьшении тяжести сердечно-сосудистых патологий. Значение ОТ в кардиозащитной передаче сигналов требует дальнейшего изучения.

### Конфликт интересов

О.В. Боровлева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Каскаева заявляет об отсутствии

конфликта интересов. М.М. Петрова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Лопатина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Боровлева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Информация об авторах

*Боровлева Ольга Владимировна*, аспирант кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1385-9418

*Каскаева Дарья Сергеевна*, кандидат медицинских наук доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0794-2530

*Петрова Марина Михайловна*, доктор медицинских наук профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8493-0058

*Лопатина Ольга Леонидовна*, доктор биологических наук доцент Российско-Японской лаборатории изучения социального поведения научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7884-2721

*Боровлева Анна Владимировна*, студент лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0245-6621

#### Вклад авторов в статью

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

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

*ПММ* – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Финансирование

Авторы статьи заявляют об отсутствии финансирования статьи.

#### Author Information Form

*Borovleva Olga V.*, Postgraduate student at the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1385-9418

*Kaskayeva Darya S.*, PhD, Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0794-2530

*Petrova Marina M.*, PhD, Professor at the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8493-0058

*Lopatina Olga L.*, PhD, Associate Professor at the Russian-Japanese Laboratory for Studying Social Behavior, Research Institute for Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Department of Biological Chemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7884-2721

*Borovleva Anna V.*, Student of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0245-6621

#### Author Contribution Statement

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

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

*PMM* – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ЛОС* – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

*LOS* – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Gutkowska J., Jankowski M., Antunes-Rodrigues J. The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res.* 2014; 47(3): 206-214.
- Houshmand F., Faghihi M., Zahedi S. Role of atrial natriuretic peptide in oxytocin induced cardioprotection. *Heart Lung Circ.* 2015; 24(1): 86-93. doi: 10.1016/j.hlc.2014.05.023.
- Klenerova V., Chottova-Dvorakova M., Skopek P., Sida P., Mistrova E., Slavikova J., et al. Expression of heart oxytocin receptor and its mRNA in two rat strains with different activity of HPA axis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011; 32(6): 805- 810.
- Jankowski M., Wang D., Danalache B., Gangal M., Gutkowska J. Cardiac oxytocin receptor blockade stimulates adverse cardiac remodeling in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 299(2): 265-274. doi: 10.1152/ajpheart.00487.2009.
- Lipari A., Farina E., Gerbino A., Lipari L. Atrial natriuretic peptide (ANP) and oxytocin-expression in the adult rat and mouse cerebellum. *Cerebellum Ataxias.* 2015; 2: 12. doi: 10.1186/s40673-015-0031-1.
- Wang P., Wang S.C., Yang H., Lv C., Jia S., Liu X., Wang X., Meng D., Qin D., Zhu H., Wang Y.F. Therapeutic Potential of Oxytocin in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Mechanisms and Signaling Pathways. *Front Neurosci.* 2019; 13: 454. doi: 10.3389/fnins.2019.00454.
- Cattaneo M.G., Lucci G., Vicentini L.M. Oxytocin stimulates in vitro angiogenesis via a Pyk-2/Src-dependent mechanism. *Exp Cell Res.* 2009; 315(18): 3210-9. doi: 10.1016/j.yexcr.2009.06.022.
- Japundžić-Žigon N., Lozić M., Šarenac O., Murphy D. Vasopressin & Oxytocin in Control of the Cardiovascular System: An Updated Review. *Curr Neuropharmacol.* 2020; 18(1): 14-33. doi: 10.2174/1570159X17666190717150501.
- Szczepanska-Sadowska E., Wsol A., Cudnoch-Jedrzejewska A., Żera T. Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21): 11465. doi: 10.3390/ijms222111465.
- Jankowski M., Danalache B.A., Plante E., Menaouar A., Florian M., Tan J.J., Grygorczyk R., Broderick T.L., Gutkowska J. Dissociation of natriuresis and diuresis by oxytocin molecular forms in rats. *PLoS One.* 2019; 14(7): e0219205. doi: 10.1371/journal.pone.0219205.
- Takayanagi Y., Kasahara Y., Onaka T., Takahashi N., Kawada T., Nishimori K. Oxytocin receptor-deficient mice developed late-onset obesity. *Neuroreport.* 2008; 19(9): 951-955. doi: 10.1097/WNR.0b013e3283021ca9.
- Rubattu S., Calvieri C., Pagliaro B., Volpe M. Atrial natriuretic peptide and regulation of vascular function in hypertension and heart failure: implications for novel therapeutic strategies. *J Hypertens.* 2013; 31(6): 1061-1072. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835ed5eb.
- Buemann B., Uvnäs-Moberg K. Oxytocin may have a therapeutic potential against cardiovascular disease. Possible pharmaceutical and behavioral approaches. *Med Hypotheses.* 2020; 138: 1095- 1097. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109597.
- Szczepanska-Sadowska E., Cudnoch-Jedrzejewska A., Wsol A. The role of oxytocin and vasopressin in the pathophysiology of heart failure in pregnancy and in fetal and neonatal life. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; 318(3): 639-651. doi: 10.1152/ajpheart.00484.2019.
- Gutkowska J., Jankowski M. Oxytocin revisited: its role in cardiovascular regulation. *J Neuroendocrinol.* 2012; 24(4): 599-608. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02235.x.
- Pyner S. The heart is lost without the hypothalamus. *Handb Clin Neurol.* 2021;182:355-67. doi: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00024-1. PubMed PMID: 34266605.
- Danalache B.A., Yu C., Gutkowska J., Jankowski M. Oxytocin-Gly-Lys-Arg stimulates cardiomyogenesis by targeting cardiac side population cells. *J Endocrinol.* 2014; 220(3): 277-89. doi: 10.1530/JOE-13-0305.
- Bollini S., Smart N., Riley P.R. Resident cardiac progenitor cells: at the heart of regeneration. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 50(2): 296-303. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.07.006.
- Noiseux N., Borie M., Desnoyers A., Menaouar A., Stevens L.M., Mansour S., Danalache B.A., Roy D.C., Jankowski M., Gutkowska J. Preconditioning of stem cells by oxytocin to improve their therapeutic potential. *Endocrinology.* 2012; 153(11): 5361-5372. doi: 10.1210/en.2012-1402.
- Zhu H., Zhang Z., Liu Y., Chen Y., Tan Y. Molecular mechanism of cardiac differentiation in P19 embryonal carcinoma cells regulated by Foxa2. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2013; 38(4): 356-364. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.04.004.
- Jankowski M., Broderick T.L., Gutkowska J. The Role of Oxytocin in Cardiovascular Protection. *Front Psychol.* 2020; 11: 21-39. doi: 10.3389/fpsyg.2020.02139.
- Ye J., Boyle A., Shih H., Sievers R.E., Zhang Y., Prasad M., Su H., Zhou Y., Grossman W., Bernstein H.S., Yeghiazarians Y. Sca-1+ cardiosphere-derived cells are enriched for Isl1-expressing cardiac precursors and improve cardiac function after myocardial injury. *PLoS One.* 2012; 7(1): e30329. doi: 10.1371/journal.pone.0030329.
- Danalache B.A., Gutkowska J., Slusarz M.J., Berezowska I., Jankowski M. Oxytocin-Gly-Lys-Arg: a novel cardiomyogenic peptide. *PLoS One.* 2010; 5(10): e13643. doi: 10.1371/journal.pone.0013643.
- Branco A.F., Pereira S.P., Gonzalez S., Gusev O., Rizvanov A.A., Oliveira P.J. Gene Expression Profiling of H9c2 Myoblast Differentiation towards a Cardiac-Like Phenotype. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0129303. doi: 10.1371/journal.pone.0129303.
- Bøtker H.E., Hausenloy D., Andreadou I., Antonucci S., Boengler K., Davidson S.M., Deshwal S., Devaux Y., Di Lisa F., Di Sante M., Efentakis P., Femminò S., García-Dorado D., Giricz Z., Ibanez B., Ilidromitis E., Kaludercic N., Kleinbongard P., Neuhäuser M., Ovize M., Pagliaro P., Rahbek-Schmidt M., Ruiz-Meana M., Schlüter K.D., Schulz R., Skyschally A., Wilder C., Yellon D.M., Ferdinandy P., Heusch G. Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection. *Basic Res Cardiol.* 2018; 113(5): 39. doi: 10.1007/s00395-018-0696-8.
- Gonzalez-Reyes A., Menaouar A., Yip D., Danalache B., Plante E., Noiseux N., Gutkowska J., Jankowski M. Molecular mechanisms underlying oxytocin-induced cardiomyocyte protection from simulated ischemia-reperfusion. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 412: 170-181. doi: 10.1016/j.mce.2015.04.028.
- Gravina F.S., Jobling P., Kerr K.P., de Oliveira R.B., Parkington H.C., van Helden D.F. Oxytocin depolarizes mitochondria in isolated myometrial cells. *Exp Physiol.* 2011; 96(9): 949-956. doi: 10.1113/expphysiol.2011.058388.
- Quan H.X., Jin J.Y., Wen J.F., Cho K.W. Beta1-adrenergic receptor activation decreases ANP release via cAMP-Ca<sup>2+</sup> signaling in perfused beating rabbit atria. *Life Sci.* 2010; 87(7-8): 246-253. doi: 10.1016/j.lfs.2010.06.022.

29. Kobayashi H., Yasuda S., Bao N., Iwasa M., Kawamura I., Yamada Y., Yamaki T., Sumi S., Ushikoshi H., Nishigaki K., Takemura G., Fujiwara T., Fujiwara H., Minatoguchi S. Postinfarct treatment with oxytocin improves cardiac function and remodeling via activating cell-survival signals and angiogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009; 54(6): 510-519. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181bfac02.
30. Moraes M.S., Costa P.E., Batista W.L., Paschoalin T., Curcio M.F., Borges R.E., Taha M.O., Fonseca F.V., Stern A., Monteiro H.P. Endothelium-derived nitric oxide (NO) activates the NO-epidermal growth factor receptor-mediated signaling pathway in bradykinin-stimulated angiogenesis. *Arch Biochem Biophys.* 2014; 558: 14-27. doi: 10.1016/j.abb.2014.06.011.
31. Gélinas R., Maillieux F., Dontaine J., Bultot L., Demeulder B., Ginion A., Daskalopoulos E.P., Esfahani H., Dubois-Deruy E., Lauzier B., Gauthier C., Olson A.K., Bouchard B., Des Rosiers C., Viollet B., Sakamoto K., Balligand J.-L., Vanoverschelde J.-L., Beauloye C., Horman S., Bertrand L. AMPK activation counteracts cardiac hypertrophy by reducing O-GlcNAcylation. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 374. doi: 10.1038/s41467-017-02795-4.
32. Negro A., Dodge-Kafka K., Kapiloff M.S. Signalosomes as Therapeutic Targets. *Prog Pediatr Cardiol.* 2008; 25(1): 51-56. doi: 10.1016/j.ppedcard.2007.11.012.
33. Pagliaro P., Femminò S., Popara J., Penna C. Mitochondria in Cardiac Postconditioning. *Front Physiol.* 2018; 9: 287. doi: 10.3389/fphys.2018.00287.
34. Quinlan C.L., Costa A.D., Costa C.L., Pierre S.V., Dos Santos P., Garlid K.D. Conditioning the heart induces formation of signalosomes that interact with mitochondria to open mitoKATP channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295(3): 953-961. doi: 10.1152/ajpheart.00520.2008.
35. Rimoldi V., Reversi A., Taverna E., Rosa P., Francolini M., Cassoni P., Parenti M., Chini B. Oxytocin receptor elicits different EGFR/MAPK activation patterns depending on its localization in caveolin-1 enriched domains. *Oncogene.* 2003; 22(38): 6054-6060. doi: 10.1038/sj.onc.1206612.
36. Sanon V.P., Sawaki D., Mjaatvedt C.H., Jourdan-Le Saux C. Myocardial tissue caveolae. *Compr Physiol.* 2015; 5(2): 871-886. doi: 10.1002/cphy.c140050.
37. Svanström M.C., Biber B., Hanes M., Johansson G., Näslund U., Bålfors E.M. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylethylgometriner during Caesarean section. *Br J Anaesth.* 2008; 100(5): 683-689. doi: 10.1093/bja/aen071.
38. Gutkowska J., Granger J.P., Lamarca B.B., Danalache B.A., Wang D., Jankowski M. Changes in cardiac structure in hypertension produced by placental ischemia in pregnant rats: effect of tumor necrosis factor blockade. *J Hypertens.* 2011; 29(6): 1203-1212. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283468392.
39. Song Z., Albers H.E. Cross-talk among oxytocin and arginine-vasopressin receptors: Relevance for basic and clinical studies of the brain and periphery. *Front Neuroendocrinol.* 2018; 51: 14-24. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.10.004.
40. Natochin Y.V., Shakhmatova E.I., Bogolepova A.E. Mechanism of Natriuretic Effect of Oxytocin. *Bull Exp Biol Med.* 2020; 168(5): 634-636. doi: 10.1007/s10517-020-04768-y.
41. Natochin Y.V., Golosova D.V. Vasopressin receptor subtypes and renal sodium transport. *Vitam Horm.* 2020; 113: 239-258. doi: 10.1016/bs.vh.2019.08.013.
42. Iovino M., Messana T., Tortora A., Giusti C., Lisco G., Giagulli V.A., Guastamacchia E., De Pergola G., Triggiani V. Oxytocin Signaling Pathway: From Cell Biology to Clinical Implications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021; 21(1): 91-110. doi: 10.2174/1871530320666200520093730.
43. Ondrejčáková M., Ravingerová T., Bakos J., Pancza D., Jezova D. Oxytocin exerts protective effects on in vitro myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009; 87(2): 137-142. doi: 10.1139/Y08-108.
44. Jovanovic P., Spasojevic N., Puskas N., Stefanovic B., Dronjak S. Oxytocin modulates the expression of norepinephrine transporter,  $\beta$ . *Peptides.* 2019; 111:132-141. doi: 10.1016/j.peptides.2018.06.008.
45. Penna C., Granata R., Tocchetti C.G., Gallo M.P., Alloati G., Pagliaro P. Endogenous Cardioprotective Agents: Role in Pre and Postconditioning. *Curr Drug Targets.* 2015; 16(8): 843-867. doi: 10.2174/1389450116666150309115536.
46. Ruiz-Meana M., Boengler K., Garcia-Dorado D., Hausenloy D.J., Kaambre T., Kararigas G., Perrino C., Schulz R., Ytrehus K. Ageing, sex, and cardioprotection. *Br J Pharmacol.* 2020; 177(23): 5270-5286. doi: 10.1111/bph.14951.
47. Kleinbongard P., Bøtker H.E., Ovize M., Hausenloy D.J., Heusch G. Co-morbidities and co-medications as confounders of cardioprotection-Does it matter in the clinical setting? *Br J Pharmacol.* 2020; 177(23): 5252-5269. doi: 10.1111/bph.14839.
48. Femminò S., Pagliaro P., Penna C. Obesity and Cardioprotection. *Curr Med Chem.* 2020; 27(2): 230-239. doi: 10.2174/0929867326666190325094453.
49. Penna C., Andreadou I., Aragno M., Beauloye C., Bertrand L., Lazou A., Falcão-Pires I., Bell R., Zuurbier C.J., Pagliaro P., Hausenloy D.J. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols. *Br J Pharmacol.* 2020; 177(23): 5312-5335. doi: 10.1111/bph.14993.
50. Davidson S.M., Ferdinandy P., Andreadou I., Bøtker H.E., Heusch G., Ibáñez B., Ovize M., Schulz R., Yellon D.M., Hausenloy D.J., Garcia-Dorado D.; CARDIOPROTECTION COST Action (CA16225). Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(1): 89-99. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.086.

**Для цитирования:** Боровлева О.В., Каскаева Д.С., Петрова М.М., Лопатина О.Л., Боровлева А.В. Роль окситоцина в защитной функции сердечно-сосудистой системы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(4): 130-138. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-130-138

**To cite:** Borovleva O.V., Kaskayeva D.S., Petrova M.M., Lopatina O.L., Borovleva A.V. The role of oxytocin in cardiovascular protection. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4): 130-138. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-130-138

## ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ КАРДИОВЕРТЕРЫ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ: АНАЛИЗ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ ПО ДАННЫМ КУЗБАССКОГО РЕГИСТРА

Н.Б. Лебедева, И.В. Талибуллин, П.Г. Парфёнов, С.Е. Мамчур, О.Л. Барбараш

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

### Основные положения

- Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) – наиболее эффективный метод профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС): как первичной, при отсутствии случаев ВСС в анамнезе, так и вторичной, при перенесенном сердечном аресте.
- В настоящее время смертность больных с низкой фракцией выброса левого желудочка, основным предиктором высокого риска ВСС, существенно уменьшилась благодаря изменению парадигмы медикаментозной терапии, при этом доля ВСС среди пациентов с ишемической болезнью сердца и перенесенным инфарктом миокарда, напротив, остается высокой.
- Существует потребность в анализе и оценке особенностей и эффективности профилактики ВСС с помощью ИКД в условиях меняющейся клинической практики. Решению этой задачи может способствовать создание и анализ регистров пациентов с ИКД, чему посвящено настоящее исследование.

### Цель

Изучение клинико-anamнестических особенностей пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) для первичной или вторичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) на основе данных кузбасского регистра.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ демографических, клинико-anamнестических данных кузбасского регистра пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, включавшего 286 больных, госпитализированных в Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша с 2015 по 2019 г.

### Результаты

Возраст включенных в регистр лиц составил 59 (53; 66) лет, 239 (83,6%) – мужчины, у всех больных диагностирована хроническая сердечная недостаточность. ИКД установлен 171 (63,6%) больному с целью первичной профилактики ВСС (группа 1) и 98 (36,4%) пациентам для вторичной профилактики состояния (группа 2). Группы не различались по возрасту, полу, основной нозологии (ишемическая болезнь сердца), фракции выброса левого желудочка (31,4 (26; 35) и 30 (10; 68) % соответственно,  $p = 0,389$ ). По сравнению с группой 2 в группе 1 было меньше работающих пациентов, чаще встречались пороки сердца, тяжелая сердечная недостаточность, чаще регистрировались пароксизмы неустойчивой ЖТ (68,7 против 44,8%,  $p = 0,001$ ) и чаще проводилась реваскуляризация миокарда (48,9 и 31,7% соответственно,  $p = 0,006$ ). До имплантации кардиовертера-дефибриллятора по поводу сердечной недостаточности 210 (73,4%) больных получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 259 (90,6%) – бета-адреноблокаторы, 167 (58,4%) – антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Различий в назначаемой терапии между сравниваемыми группами не выявлено. Трехкомпонентную нейрогуморальную блокаду получали всего 137 (47,9%) пациентов: 86 (47,3%) больных группы 1 и 51 (49,0%) группы 2. Системы удаленного наблюдения использованы ограниченно, только в рамках научных программ.

### Заключение

Основную когорту пациентов с ИКД составляет группа первичной профилактики ВСС. Независимо от вида профилактики ВСС основным заболеванием

является ИБС. До имплантации устройства не всегда выполняются действующие рекомендации по назначению оптимальной медикаментозной терапии и реваскуляризации миокарда. Создание регистров больных с ИКД позволит выявить существующие проблемы по отбору пациентов на ИКД, оптимизировать их последующее наблюдение и лечение.

**Ключевые слова**

Первичная профилактика внезапной сердечной смерти • Вторичная профилактика внезапной сердечной смерти • Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы • Регистр пациентов

*Поступила в редакцию: 03.07.2022; поступила после доработки: 17.08.2022; принята к печати: 02.09.2022*

## IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATORS FOR PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN CLINICAL PRACTICE: ANALYSIS OF THE CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS ACCORDING TO THE KUZBASS REGISTRY

**N.B. Lebedeva, I.V. Talibullin, P.G. Parfenov, S.E. Mamchur, O.L. Barbarash**

*Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

### Highlights

- The most effective method of primary prevention of sudden cardiac death (SCD, in case of no SCD in history), and secondary prevention (SCD present in history) is the implantation of cardioverter-defibrillator (ICD).
- Currently, the survival rate of patients with reduced ejection fraction, which is the main predictor of SCD, has significantly improved due to paradigm shift in drug development, however, the incidence of SCD in patients with coronary artery disease and myocardial infarction remains high.
- Therefore, it is necessary to analyze and assess the characteristics and effectiveness of SCD prevention using ICD in the context of changing clinical practice. The focus of this study is creation and analysis of ICD patient registries that may help to address this challenge.

**Aim**

To study clinical and anamnestic data of patients with implantable cardioverter-defibrillators (ICD) for primary or secondary prevention of sudden cardiac death (SCD) based on the data from the Kuzbass ICD registry.

**Methods**

Retrospective analysis of demographic, clinical and anamnestic data from the "Kuzbass Registry of Patients with Implanted Cardioverter-Defibrillator", which includes 286 patients admitted at the Kuzbass Cardiology Center in 2015–2019, was carried out.

**Results**

The age of patients included in the registry was 59 (53; 66) years, 239 (83.6%) were men; all patients were diagnosed with heart failure. ICD for primary prevention of SCD was prescribed in 171 (63.6%) patients (group 1) and for secondary prevention in 98 (36.4%) patients (group 2). The groups were comparable in age, sex, main nosology (coronary artery disease), left ventricular ejection fraction (31.4 (26; 35) and 30 (10; 68)%,  $p = 0.389$ ). Compared with the group 2, the group 1 had fewer working patients, higher incidence of heart defects, severe heart failure, higher incidence of paroxysmal supraventricular tachycardia (68.7% versus 44.8%,  $p = 0.001$ ), and higher rates of revascularization (48, 9% and 31.7%, respectively,  $p = 0.006$ ). Before ICD implantation for heart failure, 210 (73.4%) patients were receiving renin angiotensin aldosterone system inhibitors, 259 (90.6%) – beta-blockers, 167 (58.4%) – mineralocorticoid receptor antagonists. There were no differences in prescribed treatment between the groups. Only 137 (47.9%) patients, 86 (47.3%) patients in the group 1 and 51 (49.0%) patients in the group 2 received triple neurohormonal blockade. Remote monitoring was used only within the framework of research programs.

**Conclusion**

The primary cohort of patients with ICD is the primary SCD prevention group. Regardless of the type of SCD prevention, the underlying disease is coronary

artery disease. Current guidelines for optimal drug therapy and myocardial revascularization are not always followed prior to ICD implantation. The creation of registries of patients with ICD is an effective way to identify existing problems in ICD patient selection and to optimize follow-up and treatment.

### Keywords

Sudden cardiac death prevention • Implantable cardioverter-defibrillators • Patient registry

*Received: 03.07.2022; received in revised form: 17.08.2022; accepted: 02.09.2022*

### Список сокращений

ВСС – внезапная сердечная смерть	РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ЖТ – желудочковая тахикардия	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФЖ – фибрилляция желудочков
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ФП – фибрилляция предсердий
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия	ХСН – хроническая сердечная недостаточность

### Введение

Несмотря на большой арсенал возможностей современной кардиологии, проблема внезапной сердечной смерти (ВСС) не теряет актуальности. По последним данным, на ее долю в мире приходится 15–20% всех смертей [1]. Основными механизмами, лежащими в основе развития ВСС, в большинстве случаев являются желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ), которые составляют до 95% всех случаев ВСС. Исходя из этого наиболее эффективным методом профилактики ВСС, как первичной, при отсутствии случаев ВСС в анамнезе, так и вторичной, при перенесенном сердечном аресте, служит имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). История применения ИКД в клинической практике насчитывает не более тридцати лет, но в настоящее время эффективность современных устройств при правильном использовании в случае развития ЖТ/ФЖ приближается к 100% [1]. С учетом того что в мире среди всех причин смерти, наступившей вне медицинских учреждений, доля ВСС достигает 39,4%, а доля выживших при развитии ВСС вне стационара не превышает 2–5%, наиболее перспективным представляется применение ИКД именно в качестве метода первичной профилактики ВСС [1].

Основная нозологическая причина ВСС – ишемическая болезнь сердца (ИБС). На ее долю приходится около 80% всех внезапных смертей, при этом у 25% пациентов с ИБС ВСС выступает первой клинической манифестацией болезни и до 50% больных ИБС умирают внезапно, что делает особенно актуальными усилия по первичной профилактике ВСС у этой категории пациентов [1, 2]. К другим нозологическим формам с высоким риском ВСС относятся дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии, аритмогенная дисплазия правого желудочка, некомпактный миокард, синдромы Бру-

гада и удлиненного QT, аномалии развития коронарных артерий, пороки сердца [1, 3].

Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по-прежнему остается единственным параметром, для которого подтверждена выраженная и устойчивая связь с риском ВСС в популяции пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Этот критерий, наряду с функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA, после завершения серии крупных рандомизированных исследований более десяти лет используют для определения показаний к активной первичной профилактике ВСС с помощью ИКД.

С учетом назначения современной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) выживаемость пациентов с низкой ФВ ЛЖ существенно выросла, в этой когорте отмечено значительное снижение частоты ВСС – на 44%, что сравнимо с данными об эффективности ИКД-профилактики, согласно результатам ранее проведенных рандомизированных исследований [5]. С другой стороны, имеются данные о том, что среди больных ИБС и инфарктом миокарда в течение последних десятилетий снижение частоты ВСС было не таким значимым, как от других причин; кроме того, растет доля неишемической этиологии ВСС, особенно среди молодого населения [1, 3]. Таким образом, в настоящее время существует потребность в анализе и оценке особенностей и эффективности профилактики ВСС с помощью ИКД в условиях меняющейся клинической практики. Решению этой задачи может способствовать создание регистров пациентов с ИКД.

**Цель исследования** – сравнительное изучение клинико-анамнестических особенностей больных с кардиовертерами-дефибрилляторами, имплантированными для первичной или вторичной профилактики ВСС, на основе данных кузбасского регистра.

## Материалы и методы

Исследование проведено на основе данных «Регистра пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором», в который последовательно были включены 286 лиц, госпитализированных в Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша с 2015 по 2019 г. Единственный критерий включения – установка кардиовертера-дефибриллятора. Основой регистра являлась первичная документация – истории болезни, данные из которых вносились ретроспективно. Проспективная часть регистра представляет собой нерандомизированное наблюдательное исследование с установлением жизненного статуса пациентов и регистрацией жестких конечных точек в течение года, трех и пяти лет после ИКД на основе данных амбулаторных карт, телефонных звонков, очных визитов больных.

Регистр проведен в соответствии с положениями Хельсинкской декларации с одобрения локального этического комитета. При поступлении в стационар все пациенты подписывали информированное согласие. При получении электронных отчетных форм регистра все данные обследованных маркировали и использовали в деперсонализированном виде. В настоящее исследование вошли данные ретроспективной части регистра.

Кардиовертер-дефибриллятор имплантирован для первичной и вторичной профилактики ВСС согласно рекомендациям Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, которое, как и Европейское общество кардиологов, определяет класс показаний к ИКД уровня I A при II–III функциональном классе ХСН по NYHA и ФВ ЛЖ <35% после 3-месячной ОМТ ХСН и не раньше, чем через 40 дней после инфаркта миокарда, при условии ожидаемой продолжительности жизни более года с целью первичной профилактики и при наличии в анамнезе устойчивой гемодинамически значимой ЖТ или ФЖ при невозможности проведения радиочастотной абляции – в качестве вторичной профилактики ВСС [4–6].

Клинические данные собирали на исходном уровне и через определенные интервалы времени при последующем наблюдении из историй болезни и амбулаторных карт и вносили в запатентованную электронную форму [7]. Базовые сведения о пациентах включали демографические данные, социальное положение, анамнез основного заболевания, сопутствующие патологии, показатели жизненно важных функций, клинико-инструментальные и лабораторные показатели, дозы сердечно-сосудистых препаратов, специфические параметры, относящиеся к ИКД. Исходные социально-демографические данные предоставлены участниками исследования самостоятельно.

## Статистический анализ

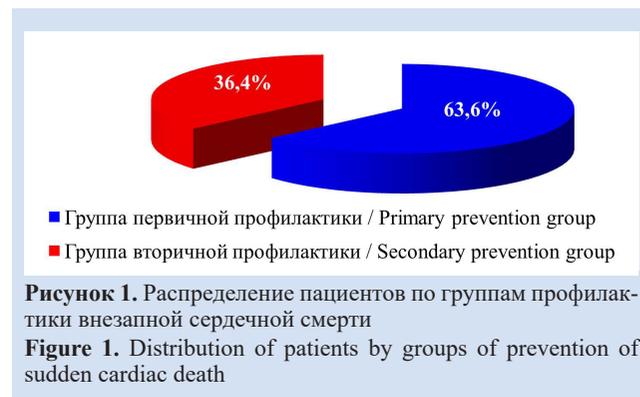
Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и SPSS (IBM Corp., США). Нормальность распределения оценена с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнение непрерывных величин с нормальным распределением осуществлено с помощью t-теста Стьюдента. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя использован непараметрический критерий Манна – Уитни (U-критерий). Сравнение дискретных величин выполнено с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность по Йетсу. При малом количестве в одной из сравниваемых групп использован двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считали статистически достоверными при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

## Результаты

Возраст всей исследуемой когорты пациентов с ИКД составил 59 (53; 66) лет, 239 (83,6%) участников были мужчинами, ФВ ЛЖ – 30 (25; 36,5) %. Кардиовертер-дефибриллятор имплантирован с целью первичной профилактики ВСС 182 больным (группа 1). Устойчивая ЖТ или случаи ФЖ зарегистрированы у 104 пациентов, которые составили группу вторичной профилактики (группа 2) (рис. 1).

Основные клинико-анамнестические данные больных исследуемых групп представлены в табл. 1. По социальному положению преобладали неработающие пациенты, работали на момент имплантации кардиовертера-дефибриллятора 10,1% участников.

Участники групп первичной и вторичной профилактики ВСС (группы 1 и 2) не различались по возрасту и полу. Вместе с тем в группе 2 было существенно больше работающих пациентов. Основным сердечно-сосудистым заболеванием, причиной ХСН и высокого риска ВСС, в обеих группах явилась ИБС, также группы 1 и 2 не различались по количеству лиц, перенесших инфаркт миокарда. Однако различные виды реваскуляризации миокарда чаще получали пациенты группы первичной профилактики ВСС. В общей сложности реваскуляризация миокарда проведена 89 (67,4%) и 33 (43,4%)



**Таблица 1.** Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов групп первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти**Table 1.** Clinical and anamnestic differences between the groups of primary and secondary prevention of sudden cardiac death

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 182 (%)	Группа 2 / Group 2, n = 104 (%)	P
Возраст / Age, Me (Q25; Q75)	59,4 (53; 66)	60 (19; 81)	0,536
Мужчины / Men, n (%)	152 (83,5)	87 (83,6)	0,992
Работающие / Working, n (%)	12 (6,6)	17 (16,3)	0,002
Пенсионеры / Retirees, n (%)	140 (76,9)	69 (66,3)	0,142
Инвалиды / Disabled, n (%)	6 (3,3)	1 (0,9)	0,078
Без работы / Unemployed, n (%)	24 (13,2)	17 (16,3)	0,176
ИБС / CAD, n (%)	132 (72,5)	76 (73,0)	0,592
ПИКС / PICS, n (%)	103(56,7)	68 (65,3)	0,168
Реваскуляризация в анамнезе / History of revascularization, n (%)	89 (48,9)	33 (31,7)	0,006
ЧКВ в анамнезе / History of PCI, n (%)	52 (28,6)	19 (18,3)	0,052
КШ в анамнезе / History of CABG, n (%)	29 (15,9)	9 (8,6)	0,060
ЧКВ + КШ в анамнезе / History of PCI + CABG, n (%)	8 (4,4)	5 (4,8)	0,697
Некоронарогенные заболевания / Non-coronary diseases, n (%)	56 (30,7)	22 (21,1)	0,035
Внекоронарный атеросклероз / Extracoronary atherosclerosis, n (%)	51 (28,0)	38 (36,5)	0,141
Выполнена КАГ / CAG performed, n (%)	112 (61,5)	62 (59,6)	0,559
Выполнено ЭФИ / EP performed, n (%)	18 (9,9)	8 (7,6)	0,439
АГ / AH, n (%)	136 (74,7)	74 (71,1)	0,378
СД / DM, n (%)	21 (11,5)	17 (16,3)	0,284
ХБП / CKD, n (%)	46 (25,3)	27(25,9)	0,657
ХОБЛ / COPD, n (%)	15 (8,2)	9 (8,7)	0,995
ХИГМ / CCI, n (%)	42 (23,1)	27 (25,9)	0,925
ФВ ЛЖ / LVEF, Me (Q25; Q75)	31,4 (26; 35)	30 (10; 68)	0,389
ФП / AF, n (%)	83 (45,6)	36 (34,7)	0,081
Стадия ХСН / Stage of HF, n (%)			
I	24 (13,2)	17 (16,3)	0,064
II А	82 (48,3)	58 (55,7)	0,343
II Б	34,6 (32,2)	35(33,7)	0,662
III	0 (0)	1 (0,9)	0,186
ФК ХСН по NYHA / HF, NYHA, n (%)			
I	0 (0)	4 (3,8)	0,022
II	109 (59,9)	67 (64,5)	0,039
III	54 (29,7)	29 (27,9)	0,185
IV	19 (10,4)	4 (3,8)	0,043
ОМТ / ODT, n (%)	86 (50,3)	51 (52)	0,783

**Примечание:** АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КАГ – коронароангиография; КШ – коронарное шунтирование; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЭФИ – электрофизиологическое исследование; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

**Note:** AF – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; CABG – coronary artery bypass grafting; CAG – coronary angiography; CCI – chronic cerebral ischemia; HF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; EP – Electrophysiology studies; CAD – coronary artery disease; LVEF – left ventricular ejection fraction; NYHA – New-York Heart Association; ODT – optimal drug therapy; PCI – percutaneous coronary intervention; PICS – postinfarction cardiosclerosis.

большим ИБС групп 1 и 2 соответственно. Коронароангиография перед ИКД выполнена одинаково часто в обеих группах. Значимые стенозы коронарных артерий дополнительно выявлены у 87 (50%) пациентов, из них 22 (25,3%) проведено чрескожное коронарное вмешательство перед ИКД. Основные причины невыполнения реваскуляризации при поражении коронарных артерий технические: пограничные стенозы, дистальное поражение коронарного русла.

Некоронарогенные заболевания миокарда чаще служили причиной имплантации кардиовертера-дефибриллятора в целях первичной профилактики ВСС, что обусловлено наличием пороков сердца только у пациентов группы 1. У большинства исследуемых обеих групп установлен диагноз «дилатационная кардиомиопатия», к редко встречаемым нозологиям относились гипертрофическая кардиомиопатия и аритмогенная дисплазия правого желудочка (табл. 2).

ХСН диагностирована у всех больных независимо от показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Между сравниваемыми группами не выявлено различий по стадии ХСН, однако функциональный класс заболевания по NYHA был

выше у пациентов группы первичной профилактики (см. табл. 1).

Фракция выброса ЛЖ была низкой у подавляющего большинства пациентов обеих групп, различий по среднему показателю между группами не выявлено. Группы 1 и 2 также не различались по коморбидному фону. В целом у 82 (45,1%) участников группы 1 и 53 (50,9%) больных группы 2 выявлены сопутствующие заболевания: хроническая болезнь почек II–III ст., сахарный диабет 2-го типа и хроническая обструктивная болезнь легких (см. табл. 1).

По результатам суточного мониторинга электрокардиограммы до ИКД всего у 247 (86,4%) пациентов зарегистрированы желудочковые нарушения ритма, из них в группе 1 значимо чаще за счет 4-й градации по Лауну, включая пароксизмы неустойчивой ЖТ (табл. 3). Различные формы фибрилляции предсердий (ФП) выявлены у 119 (41,6) пациентов, у 27 (22,7%) обследованных определена пароксизмальная ФП. При этом у 39 (42,4%) пациентов с ритмом ФП на момент поступления в стационар не было адекватного контроля частоты сердечных сокращений. Другие виды наджелудочковых нарушений ритма обнаружены редко – в 10 (3,5%) случаях. Различий в частоте регистрации

**Таблица 2.** Нозологическая структура некоронарогенных заболеваний в исследуемых группах  
**Table 2.** Non-coronary diseases in both groups

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 182 (%)	Группа 2 / Group 2, n = 104 (%)	P
Дилатационная кардиомиопатия / Dilated Cardiomyopathy	43 (23,6)	18 (17,3)	0,210
Гипертрофическая кардиомиопатия / Hypertrophic Cardiomyopathy	1 (0,5)	1 (0,9)	0,689
Аритмогенная дисплазия правого желудочка / Arrhythmogenic right ventricular dysplasia	1 (0,5)	3 (2,8)	0,107
Порок сердца / Valvular heart disease	11 (6,0)	0 (0)	0,011

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика результатов суточного мониторинга электрокардиограммы в исследуемых группах  
**Table 3.** Comparison of the results of daily ECG monitoring in the groups

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 182 (%)	Группа 2 / Group 2, n = 104 (%)	P
Синусовый ритм / Sinus rhythm, n (%)	78 (42,7)	48 (46,2)	0,310
ЭКС / pacing, n (%)	42 (23,1)	26 (26,5)	0,565
Градация ЖНР по Лауну / VA Lown grade, n (%)	172 (94,5)	75 (72,1)	0,001
I–II	37 (20,3)	27 (26,7)	0,364
III	6 (3,3)	3 (3)	0,950
IV	125 (68,7)	44 (44,8)	0,001
V	4 (2,2)	1 (1)	0,441
Ритм ФП / AF rhythm, n (%)	62 (34,1)	30 (28,8)	0,202
Пароксизмы ФП / Paroxysmal AF, n (%)	14 (7,7)	13 (12,5)	0,182
НЖЭС / SVES, n (%)	8 (4,4)	2 (1,9)	0,274
Все НЖНР / All SVA, n (%)	84 (46,2)	45 (43,3)	0,314

**Примечание:** ЖНР – желудочковые нарушения ритма; НЖНР – наджелудочковые нарушения ритма; НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия; ФП – фибрилляция предсердий; ЭКС – электрокардиостимуляция.  
**Note:** AF – atrial fibrillation; SVA – supraventricular arrhythmias; SVES – supraventricular extrasystole; VA – ventricular arrhythmias.

нажелудочковых аритмий между группами 1 и 2 не определено. Части пациентов потребовалась имплантация кардиовертера-дефибриллятора с функцией электрокардиостимуляции в связи с наличием синдрома слабости синусового узла или атриовентрикулярных блокад, в том числе созданных искусственно (см. табл. 3).

Однокамерные ИКД установлены 113 (39,5%) пациентам, двухкамерные – 151 (52,8%), еще у 22 (7,7%) больных выявлены показания для кардиоресинхронизирующей терапии: 15 (8,2%) участникам в группе 1 и 7 (6,7%) в группе 2 имплантированы соответствующие устройства ( $p = 0,236$ ).

Анализ медикаментозной терапии до имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов показал, что 210 (73,4%) больных получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов к ангиотензину, 259 (90,6%) – бета-адреноблокаторы, 167 (58,4%) – антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Различий в назначаемой терапии между сравниваемыми группами не отмечено (рис. 2).

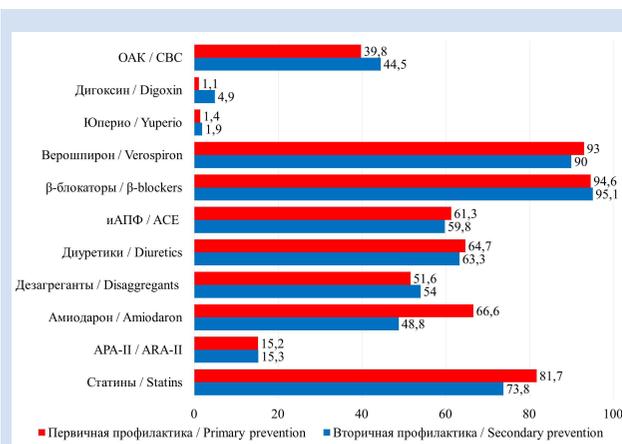
Трехкомпонентная нейрогуморальная блокада для лечения ХСН проведена 137 (47,9%) пациентам: 86 (47,3%) из группы 1 и 51 (49,0%) больному из группы 2. Диуретики, статины и антитромботическая терапия назначены большинству обследованных лиц. Антиаритмические препараты получили 150 (52,4%) пациентов, преимущественно амиодарон, который значительно чаще назначали в группе 2 – 69 (66,3%) пациентам против 88 (48,4%) группы 1 ( $p = 0,004$ ). Дигоксин назначали редко, чаще в группе 1 – 9 (4,9%) против 1 (0,9%) группы 2 ( $p = 0,078$ ).

Пациенты обеих групп при выписке получили рекомендации, включавшие необходимость наблюдения у кардиолога и плановой проверки ИКД у

хирурга-аритмолога консультативной поликлиники через 3 мес., далее не реже одного раза в 6–12 мес., а также в случаях срабатывания ИКД. Системы удаленного наблюдения в рамках рутинного наблюдения, за исключением коротких научных программ, никому из пациентов не подключали, следовательно, они имели крайне ограниченное применение.

## Обсуждение

В Российской Федерации нет официальных статистических данных по случаям ВСС и количеству пациентов, нуждающихся в первичной или вторичной профилактике этого состояния. Расчетные показатели ВСС в России указывают на цифру 200–250 на 100 тыс. человек [8]. Нужно отметить, что в странах с низкой сердечно-сосудистой смертностью, например в США, показатель ВСС также составляет около 200 на 100 тыс. населения [1]. Это свидетельствует о важности проблемы профилактики ВСС во всем мире. Если основываться на рекомендациях по имплантации кардиовертера-дефибриллятора, согласно которым низкая ФВ ЛЖ (менее 35%) служит показанием для ИКД-терапии уровня I A, и количестве пациентов с низкой ФВ ЛЖ в России 3–4 млн человек, то потребность в ИКД как основном методе профилактики ВСС крайне высокая [8]. Между тем даже в странах с наиболее развитой интервенционной аритмологией покрыто не более 60% реальной потребности в ИКД, а Россия находится на одном из последних мест в Европе по количеству установленных ИКД на 100 тыс. населения [8]. Так, по данным одного из российских исследований, соотношение между пациентами, которые имели показания к первичной профилактике ВСС на основании снижения ФВ ЛЖ, и больными с ИКД составило 40:1, для вторичной профилактики – 8:1 [9]. Следует признать, что в качестве основных причин малого количества имплантаций кардиовертеров-дефибрилляторов выступают высокая стоимость устройств и недостаточное количество высокоспециализированных центров, что в свою очередь приводит к отсутствию стандартов отбора пациентов на этот вид помощи и наблюдения после установки кардиовертера-дефибриллятора, включая финансовые и организационные сложности использования систем удаленного мониторинга и телеметрии. Разработке стандартов для клинической практики может способствовать создание регистров пациентов с ИКД. Ведение таких регистров представляется крайне важным еще и с тех позиций, что по опыту зарубежных баз данных и небольших российских обсервационных исследований существуют различия между данными рандомизированных исследований и реальной клинической практикой. Так, по частоте обоснованных/необоснованных ИКД-шоков и выживаемости больных результаты клинической практики



**Рисунок 2.** Медикаментозная терапия в исследуемых группах  
**Примечание:** АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ОАК – общий анализ крови.

**Figure 3.** Prescribed drug therapy in both groups  
**Note:** ACE – angiotensin-converting-enzyme inhibitors; ARBs – angiotensin II receptor blockers; CBC – complete blood count.

существенно хуже, чем в исследованиях, а об осложнениях самой имплантации в работах сообщалось значительно чаще [10, 11]. По опыту аудиторского анализа данных датского регистра также сделан вывод о том, что осложнения, связанные с имплантацией ИКД, встречаются чаще, чем принято считать [12].

Согласно данным настоящего регистра, имплантацию кардиовертера-дефибриллятора в Кузбассе как с целью первичной, так и вторичной профилактики ВСС проводят преимущественно мужчинам старше 60 лет с ХСН и низкой ФВ ЛЖ вследствие ИБС, с коморбидным фоном, в основном не работающим, из которых более половины перенесли инфаркт миокарда и реваскуляризацию. По данным Национального регистра сердечно-сосудистых данных (NCDR) (США), включившего 356 515 пациентов с ИКД, большинство, 73%, также составили мужчины среднего возраста (67,3 года) со средней ФВ ЛЖ (28%) [11]. Вместе с тем результаты различных исследований ХСН указывают на более высокую распространенность сердечной недостаточности с низкой ФВ ЛЖ среди женщин, вследствие чего можно предполагать низкую доступность ИКД-терапии для представительниц женского пола [1, 13].

Группы первичной и вторичной профилактики практически не различались по основным клинико-anamnestическим параметрам, в том числе по главной нозологии и величине ФВ ЛЖ. Этот факт отражает известные данные о том, что причиной ВСС является ИБС, особенно при наличии постинфарктного кардиосклероза. Так, в основном исследовании, доказавшем преимущества ИКД в сравнении с антиаритмической терапией после перенесенной устойчивой ЖТ/ФЖ, 81% пришлось на пациентов с ИБС, из которых 69% ранее перенесли инфаркт миокарда [13]. Также следует отметить, что в крупных рандомизированных исследованиях, на результатах которых основаны современные рекомендации по использованию ИКД для вторичной профилактики (CASH, CIDS, AVID), польза от ИКД преимущественно зарегистрирована у лиц с дисфункцией левого желудочка (ФВ ЛЖ менее 35%) [14].

При сравнении данных, полученных в настоящем регистре, с данными другого российского похожего исследования, выполненного с 2002 по 2007 г., можно отметить отсутствие различий по демографическим параметрам, основным нозологиям (ИБС), частоте реваскуляризации миокарда (56,7%) и коморбидному фону. Вместе с тем у пациентов, которым имплантирован кардиовертер-дефибриллятор 10–15 лет назад, реже диагностирована ХСН (87 против 100% в настоящем регистре), выше средняя ФВ ЛЖ ( $43 \pm 8,3\%$ ), что объясняется превалированием больных с показаниями для вторичной профилактики ВСС – 66,7%, из которых у 16,7% в анамнезе был сердечный арест, а у остальных – индукция устойчивой ЖТ при электрофизиологи-

ческом исследовании [9]. Также следует отметить, что, в отличие от данных настоящего регистра, в этом исследовании не проводился анализ сопутствующей терапии, за исключением антиаритмической, которую получали значительное число пациентов – 77,8%. Подобные различия во многом обусловлены сменой парадигмы профилактики ВСС после завершения исследований MADIT II, SCD-HeFT и MUSTT, показавших преимущества ИКД в виде увеличения продолжительности жизни в среднем на 2–6 лет у больных с низкой ФВ ЛЖ и симптомной ХСН, даже без индуцированной ЖТ, по сравнению с амиодароном, который не улучшал прогноз у этой категории лиц [14, 15].

Существующие рекомендации по профилактике ВСС подчеркивают, что все пациенты, пережившие внезапную остановку сердца, должны быть обследованы для исключения ИБС [8, 9]. Кроме того, необходимость коронароангиографии для решения вопроса о возможности реваскуляризации миокарда у больных с низкой ФВ ЛЖ регламентируют рекомендации по лечению стабильной ИБС [16]. По данным настоящего регистра, это условие в основном выполняется, однако реваскуляризацию миокарда чаще получают пациенты из группы первичной профилактики ВСС.

Вместе с тем существует мнение, согласно которому восстановление коронарного кровотока не предотвращает развитие повторных эпизодов устойчивой ЖТ/ФЖ и, таким образом, неэффективно в отношении вторичной профилактики ВСС, поскольку рецидивирующие ЖТ/ФЖ протекают по механизму re-entry вокруг рубцовых зон [6]. Однако меньшая частота реваскуляризирующих процедур в анамнезе среди больных, перенесших эпизоды сердечного ареста, по результатам анализируемого регистра, не согласуется с этими данными, а вопрос эффективности реваскуляризации миокарда в качестве метода вторичной профилактики ВСС остается открытым.

Известно, что 90% пациентов с ИКД в мире принадлежат группе первичной профилактики ВСС, концепция которой подразумевает необходимость профилактических мероприятий больным, находящимся в группе риска развития ВСС, без спонтанных приступов гемодинамически значимой аритмии и/или внезапной остановки кровообращения в анамнезе [8]. Данные настоящего регистра отражают существующую мировую тенденцию. Поскольку стратификация риска первичной ВСС основана на величине ФВ ЛЖ, основную группу пациентов с ИКД составляют лица с систолической дисфункцией ЛЖ. В этой когорте для обеспечения наилучшей выживаемости крайне важна ОМТ. Выполнение этого условия необходимо до решения вопроса об имплантации кардиовертера-дефибриллятора независимо от причины ХСН, что подчеркивают все существующие рекомендации [7–9]. Как показывает

анализ настоящего регистра, следование принципам ОМТ – острая проблема реальной клинической практики. С учетом того факта, что все пациенты имели ХСН, в основном с низкой ФВ ЛЖ и II и выше функционального класса по NYHA, согласно текущим рекомендациям они должны получать трехкомпонентную нейрогуморальную блокаду ингибиторами РААС, бета-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов [16]. При этом доза блокаторов РААС и бета-адреноблокаторов должна титроваться до максимально переносимой или до достижения целевых показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений [16, 17]. Полученные данные клинической практики свидетельствуют о том, что это условие не выполняется практически ни у кого из больных. Этот факт важен как с позиции осмысления правильности отбора лиц на ИКД, так и с позиции необходимости направления усилий на улучшение ведения больных ХСН на амбулаторном этапе, чему может способствовать создание центров ХСН [17].

Следует отметить, что проблема качества лечения пациентов с ХСН – общемировая. Так, по данным регистра CHAMP-HF (Changing The Management Of Patients With Heart Failure), в который всего было включено 3 518 пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ в США (средний возраст  $66 \pm 13$  лет, 29% женщин, средняя ФВ ЛЖ  $29 \pm 8\%$ ), 27, 33 и 67% обследованных не получали терапию блокаторами РААС, бета-блокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов соответственно. При назначении лекарств целевые дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов к ангиотензину получали 17–14%, бета-адреноблокаторов – 28%, тогда как целевые дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов – большинство обследованных (77%). Среди пациентов, подходящих для лечения всеми классами препаратов, лишь 1% одновременно получали целевые дозы блокаторов РААС, бета-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов [18]. Выявленные факты очень важны, поскольку, по существующим данным, основной причиной смерти больных с низкой ФВ ЛЖ при адекватно используемом ИКД является не ВСС, а прогрессирование ХСН [19].

Еще одна проблема, обнаруженная по результатам настоящего регистрового анализа, – низкая выявляемость неишемических причин высокого риска ВСС при отборе реципиентов ИКД. Случаи имплантации кардиовертера-дефибриллятора при дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии, а также аритмогенной дисплазии правого желудочка, которые составляют основную группу высокого риска ВСС неишемической этиологии, не соответствуют реальной распространенности данных заболеваний [20, 21]. Учитывая длительный бессимптомный период указанных нозологий, а также тот факт, что ВСС может

стать первым и последним их проявлением, по всей видимости, необходимо направлять усилия на более прицельный скрининг этих заболеваний.

Данные настоящего исследования отражают особенности отбора и маршрутизации пациентов на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора, при которых основной поток лиц, направленных на данный вид высокотехнологичной помощи, в том числе для первичной профилактики ВСС, формируется непосредственно в стационаре, а доля вклада амбулаторного звена ничтожно мала. Повышение информированности врачей амбулаторного звена о данном виде профилактики ВСС, создание центров ХСН, внедрение четких алгоритмов отбора больных в первичном звене позволят увеличить доступность ИКД для других категорий населения.

Наблюдение пациентов с ИКД на амбулаторном этапе в настоящее время предполагает динамические осмотры кардиологом с эхо- и электрокардиографическим контролем, усилиями по сохранению комплаентности к медикаментозному лечению основного заболевания, специализированный плановый контроль ИКД программатором, который выполняет хирург-аритмолог [5, 10]. Кроме того, необоснованные ИКД-шоки, встречаемые, по данным литературы, у четверти больных, создают потребность во внеплановом контроле ИКД [16]. Разработка систем удаленного мониторинга и телеметрии позволяет существенно оптимизировать амбулаторное наблюдение пациентов с имплантированными устройствами, в том числе ИКД [10, 22, 23]. Вместе с тем такие больные, даже при возможности удаленного отслеживания, зачастую не получают такой вид помощи по разным причинам, и этот факт подтвержден Обществом сердечного ритма (HSR) [24]. Для России эта проблема особенно актуальна. Так, ни один из участников данного регистра не получил дистанционного контроля своего состояния, что во многом было связано с отсутствием финансирования и организационных решений по наблюдению и интерпретации данных удаленных систем наблюдения.

### Заключение

По данным кузбасского регистра, основную когорту пациентов с ИКД составляет группа первичной профилактики ВСС. Независимо от категории профилактики ВСС, первичной или вторичной, основным заболеванием, морфологическим субстратом повышенного риска ВСС, является ИБС, а основная категория больных – мужчины пенсионного возраста. В группе первичной профилактики больше пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, а также лиц, перенесших реваскуляризацию миокарда. Таким образом, женщины и пациенты более молодого возраста с высоким риском ВСС и без тяжелых клинических проявлений ХСН, требующих госпитализации, не попадают в когорты профилактики

ВСС – как первичной, так и вторичной. Кроме того, во многих случаях не выполняются существующие рекомендации по необходимости ОМТ в течение трех месяцев перед имплантацией кардиовертера-дефибриллятора, а также в ряде случаев по реваскуляризации миокарда при низкой ФВ ЛЖ. Создание и анализ регистров больных с ИКД позволит выявить существующие проблемы по отбору пациентов для ИКД, оптимизировать их последующее наблюдение и лечение. В целях улучшения качества профилактики ВСС с помощью ИКД и контроля больных с ИКД ведение регистров должно осуществляться на национальном уровне, быть подотчетно системам управления здравоохранением, включать прозрачные данные и публичную отчетность.

### Конфликт интересов

Н.Б. Лебедева заявляет об отсутствии конфликта

#### Информация об авторах

Лебедева Наталия Борисовна, доктор медицинских наук, доцент старший научный сотрудник лаборатории реабилитации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2769-3807

Талибуллин Ильяс Вильямович, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5790-1158

Парфёнов Павел Геннадьевич, ординатор по специальности «кардиология» федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0019-766X

Мамчур Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, ведущий лабораторией нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8277-5584

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; **ORCID** 0000-0002-4642-3610.

#### Вклад авторов в статью

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

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

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

интересов. И.В. Талибуллин заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.Г. Парфёнов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Е. Мамчур и О.Л. Барбараш входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

### Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Научное обоснование комплексного подхода к разработке и внедрению современных методов диагностики, интервенционного лечения сложных нарушений ритма и проводимости сердца с целью улучшения качества и прогноза жизни пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы» (№ госрегистрации АААА-А16-116011910162-9 от 19.01.2016).

#### Author Information Form

Lebedeva Natalia B., PhD, Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2769-3807

Talibullin Ilyas W., Cardiologist at the Department of Surgical Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Cardiac Electrical Stimulation, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5790-1158

Parfenov Pavel G., Resident at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0019-766X

Mamchur Sergey E., PhD, Head of the Laboratory of Cardiac Arrhythmias and Cardiac Electrical Stimulation, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8277-5584

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

#### Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wong C.X., Brown A., Lau D.H., Chugh S.S., Albert C.M., Kalman J.M., Sanders P. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):6-14. doi: 10.1016/j.hlc.2018.08.026.
2. Округин С.А., Львова А.Б., Репин А.Н. Догоспитальная внезапная смерть от острого инфаркта миокарда в Томске (1984 и 2018 гг.): что изменилось за 34 года. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4): 6-11. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-6-11.
3. Shun-Shin M.J., Zheng S.L., Cole G.D., Howard J.P., Whinnett Z.I., Francis D.P. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur Heart J.* 2017;38(22):1738–1746. doi: 10.1093/eurheartj/ehx028
4. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J.* 2015; 36: 2793–2867. doi:10.1016/j.rec.2016.01.001.
5. Ревиншвили А.Ш., Неминуцкий Н.М., Голицын С.П. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. М.: ГЭО-ТАР-Медиа; 2018.
6. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., Field M.E., Fonarow G.C., Gillis A.M., Granger C.B., Hammill S.C., Hlatky M.A., Joglar J.A., Kay G.N., Matlock D.D., Myerburg R.J., Page R.L. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2018;138(13):e272-e391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549. Erratum in: *Circulation.* 2018 Sep 25;138(13):e419-e420.
7. Лебедева Н.Б., Джун И.Е., Кашгалап В.В., Мамчур С.Е. Регистр пациентов в имплантированном кардиовертере-дефибрилятором. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ. RU 2020662410.13.10.2020.
8. Богачевская С.А., Богачевский А.Н. Развитие хирургической и интервенционной аритмологии в России за 10 лет. Особенности функционирования службы в дальневосточном регионе. Социальные аспекты здоровья населения (электронный журнал). 2017;1:1-12. doi: 10.21045/2071-5021-2017-53-1-1.
9. Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Кузнецов Ю.В., Новичков С.А., Шаваров А.А. Применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики внезапной сердечной смерти. Вестник аритмологии. 2004;36:65-706
10. Илов Н.Н., Пальникова О.В., Нечепуренко А.А. Пациенты с высоким риском внезапной сердечной смерти: жизнь после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (одноцентровое observational исследование). Клиническая и экспериментальная хирургия. 2018;6 (3):98-106. doi: 10.24411/2308-1198-2018-13011.
11. Ezzat V.A., Lee V., Ahsan S., Chow A.W., Segal O., Rowland E., Lowe M.D., Lambiase P.D. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? *Open Heart* 2015;2:e000198. doi: 10.1136/openhrt-2014-0001988
12. Looi K.L., Sidhu K., Cooper L., Dawson L., Slipper D., Gavin A., Long-term outcomes of heart failure patients who received primary prevention implantable cardioverter-defibrillator: an observational study. *J Arrhythm.* 2017; 34 (1): 46–54. doi: 10.1002/joa3.12027
13. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R., Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225–237. doi: 10.1056/NEJMoa043399
14. Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R., Schron E.B., Kuck K.H., Zipes D.P., Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. *Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J.* 2000;21:2071–2078. doi: 10.1053/euhj.2000.2476
15. Buxton A.E., Lee K.L., Hafley G.E., Pires L.A., Fisher J.D., Limitations of Ejection Fraction for Prediction of Sudden Death Risk in Patients With Coronary Artery Disease. Lessons From the MUSTT Study. *J. Am. Coll Cardiol.* 2007; 50(12): 1150–1157. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.095.
16. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076
17. Фомин И.В., Виноградова Н.Г. Организация специализированной медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью. *CardioСоматика.* 2017; 8 (3): 10–15.
18. Greene S.J., Butler J., Albert N.M., DeVore A.D., Sharma P.P., Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-366. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.
19. Kirkfeldt R.E., Johansen J.B., Nohr E.A., Jørgensen O.D., Nielsen J.C. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J.* 2014;35:1186–94. doi: 10.1093/eurheartj/ehf511.
20. Finocchiaro G., Magavern E., Sinagra G., Ashley E., Papadakis M., Tome-Esteban M. Sharma S., Olivetto I. Impact of demographic features, lifestyle, and comorbidities on the clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017 Dec 13;6(12):e007161. doi: 10.1161/JAHA.117.007161
21. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Темирбулатова А.Ш. Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка. *Анналы аритмологии* 2010; 3: 48-56.
22. Varma N., Epstein A.E., Irimpen A., Schweikert R., Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation.* 2010;122(4):325-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937409.
23. Guedon-Moreau L., Lacroix D., Sadoul N., Clementy J., Kouakam C., Hermida J.S., Aliot E., Kacet S.; ECOST Investigators. Costs of remote monitoring vs. ambulatory follow-ups of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. *Europace* 2014;16:1181-1188. doi: 10.1093/europace/euu012.
24. Al-Khatib S.M., Mi X., Wilkoff B.L., Qualls L.G., Follow-up of patients with new cardiovascular implantable electronic devices: are experts' recommendations implemented in routine clinical practice? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:108-116. doi: 10.1161/CIRCEP.112.974337.

## REFERENCES

1. Wong C.X., Brown A., Lau D.H., Chugh S.S., Albert C.M., Kalman J.M., Sanders P. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):6-14. doi: 10.1016/j.hlc.2018.08.026.
2. Okrugin S.A., Lvova A.B., Repin A.N. Prehospital sudden death from acute myocardial infarction in Tomsk (1984 and 2018): what has changed for 34 years. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(4): 6-11 (in Russian). doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-6-11.
3. Shun-Shin M.J., Zheng S.L., Cole G.D., Howard J.P., Whinnett Z.I., Francis D.P. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur Heart J.* 2017;38(22):1738–1746. doi: 10.1093/eurheartj/ehx028
4. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J.* 2015; 36: 2793–2867. doi:10.1016/j.rec.2016.01.001.
5. Revishvili A.Sh., Neminushchy N.M., Golitsyn S.P. All-Russian clinical recommendations for controlling the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (in Russian).
6. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., Field M.E., Fonarow G.C., Gillis A.M., Granger C.B., Hammill S.C., Hlatky M.A., Joglar J.A., Kay G.N., Matlock D.D., Myerburg R.J., Page R.L. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2018;138(13):e272–e391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549. Erratum in: *Circulation.* 2018 Sep 25;138(13):e419–e420.
7. Lebedeva N.B., Dzhun I.E., Kashtalov V.V., Mamchur S.E. Patient register with an implanted cardioverter-defibrillator. Certificate of state registration of a program JeVM, RU 2020662410. 13.10.2020. (in Russian.)
8. Bogachevskaja S.A., Bogachevskij A.N. Development of surgical and interventional arrhythmology in Russia over 10 years. Features of the functioning of the service in the Far Eastern region. Social aspects of public health (Electronic journal). 2017;1:1-12. (In Russian). doi: 10.21045/2071-5021-2017-53-1-1.
9. Ardashev A.V., Zhelyakov E.G., Kuznetsov Yu.V., Novichkov S.A., Shavarov A.A. The use of implantable cardioverter defibrillators for the prevention of sudden cardiac death. *Arrhythmology Bulletin.* 2004; 36: 65-706 (In Russian)
10. Ilov N.N., Pal'nikova O.V., Nechepurenko A.A. Patients at high risk of sudden cardiac death: life after implantation of a cardioverter-defibrillator (single-center observational study). *Clinical and Experimental Surgery.* 2018; 6 (3): 98-106. (In Russian). doi: 10.24411/2308-1198-2018-13011.
11. Ezzat V.A., Lee V., Ahsan S., Chow A.W., Segal O., Rowland E., Lowe M.D., Lambiase P.D. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? *Open Heart* 2015;2:e000198. doi: 10.1136/openhrt-2014-0001988
12. Looi K.L., Sidhu K., Cooper L., Dawson L., Slipper D., Gavin A., Long-term outcomes of heart failure patients who received primary prevention implantable cardioverter-defibrillator: an observational study. *J Arrhythm.* 2017; 34 (1): 46–54. doi: 10.1002/joa3.12027
13. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R., Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225–237. doi: 10.1056/NEJMoa043399
14. Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R., Schron E.B., Kuck K.H., Zipes D.P., Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator Study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study.* *Eur Heart J.* 2000;21:2071–2078. doi: 10.1053/ehj.2000.2476
15. Buxton A.E., Lee K.L., Hafley G.E., Pires L.A., Fisher J.D., Limitations of Ejection Fraction for Prediction of Sudden Death Risk in Patients With Coronary Artery Disease. Lessons From the MUSTT Study. *J. Am. Coll Cardiol.* 2007; 50(12): 1150–1157. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.095.
16. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russian). doi:10.15829/1560-4071-2020-4076
17. Fomin I.V., Vinogradova N.G. Organization of specialized medical care for patients with chronic heart failure. *CardioSomatics.* 2017; 8 (3): 10-15. (In Russ.)
18. Greene S.J., Butler J., Albert N.M., DeVore A.D., Sharma P.P., Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-366. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.
19. Kirkfeldt R.E., Johansen J.B., Nohr E.A., Jørgensen O.D., Nielsen J.C. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J.* 2014;35:1186–94. doi: 10.1093/eurheartj/ehf511.
20. Finocchiaro G., Magavern E., Sinagra G., Ashley E., Papadakis M., Tome-Esteban M. Sharma S., Olivetto I. Impact of demographic features, lifestyle, and comorbidities on the clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017 Dec 13;6(12):e007161. doi: 10.1161/JAHA.117.007161
21. Bokerija L.A., Bokerija O.L., Temirbulatova A.Sh. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy. *Annals of Arrhythmology* 2010; 3: 48-56. (in Russian)
22. Varma N., Epstein A.E., Irimpen A., Schweikert R., Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation.* 2010;122(4):325-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937409.
23. Guedon-Moreau L., Lacroix D., Sadoul N., Clementy J., Kouakam C., Hermida J.S., Aliot E., Kacet S.; ECOST Investigators. Costs of remote monitoring vs. ambulatory follow-ups of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. *Europace* 2014;16:1181-1188. doi: 10.1093/europace/euu012.
24. Al-Khatib S.M., Mi X., Wilkoff B.L., Qualls L.G., Follow-up of patients with new cardiovascular implantable electronic devices: are experts' recommendations implemented in routine clinical practice? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:108-116. doi: 10.1161/CIRCEP.112.974337.

**Для цитирования:** Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Парфёнов П.Г., Мамчур С.Е., Барбараш О.Л. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы для первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти: анализ клинико-anamnestического статуса пациентов по данным кузбасского регистра. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(4): 139-150. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-139-150

**To cite:** Lebedeva N.B., Talibullin I.V., Parfenov P.G., Mamchur S.E., Barbarash O.L. Implantable cardioverter-defibrillators for primary and secondary prevention of sudden cardiac death in clinical practice: analysis of the clinical and anamnestic characteristics of patients according to the Kuzbass registry. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4): 139-150. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-139-150



## ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ СИСТЕМЫ «КОНДУИТ – АНАСТОМОЗ – АРТЕРИЯ» У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Н.А. Кочергин, Н.И. Загородников, А.В. Фролов, Р.С. Тарасов, В.И. Ганюков

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

### Основные положения

- Представлены данные, подтверждающие эффективность и безопасность ОКТ-оценки системы «конduit – анастомоз – артерия» у пациентов после коронарного шунтирования.

<b>Актуальность</b>	Аортокоронарное шунтирование (АКШ) – одно из наиболее распространенных кардиохирургических вмешательств в мире. В разные сроки после прямой реваскуляризации миокарда дисфункция возникает у большинства кондуитов. Ранняя несостоятельность шунтов представляет собой сложный патоморфологический процесс, который обусловлен нарушением целостности эндотелия. Оптическая когерентная томография (ОКТ) – метод внутрисосудистой визуализации с высокой разрешающей способностью, который позволяет <i>in vivo</i> оценить целостность эндотелия.
<b>Цель</b>	Обоснование эффективности и безопасности ОКТ-оценки системы «конduit – анастомоз – артерия» у пациентов после АКШ.
<b>Материалы и методы</b>	В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование включен 21 пациент, перенесший АКШ. Всем больным после АКШ выполнены коронарошунтография и ОКТ кондуитов, включая дистальный анастомоз и сопряженный сегмент коронарной артерии. Через 12 мес. всем пациентам проведены повторные коронарошунтография и ОКТ системы «конduit – анастомоз – артерия» для динамической оценки. Первичной конечной точкой исследования являлась ранняя дисфункция шунта, вторичные конечные точки включали незапланированную повторную реваскуляризацию миокарда, кардиальную смерть и инфаркт миокарда, обусловленные дисфункцией графта.
<b>Результаты</b>	Через год наблюдения зарегистрированы 14,3% дисфункций кондуитов и 9,5% случаев незапланированной повторной реваскуляризации миокарда. Во всех случаях несостоятельности шунтов при первичном ОКТ выявлена выраженная перекалибровка шунта и нативной коронарной артерии (соотношение диаметров кондуита и артерии более 2), при этом диаметр коронарной артерии в зоне анастомоза составил менее 2,5 мм. Инфарктов миокарда и летальных исходов в течение 12 мес. не обнаружено.
<b>Заключение</b>	ОКТ может быть эффективным и безопасным внутрисосудистым методом оценки не только коронарных артерий, но и системы «конduit – анастомоз – артерия». ОКТ позволяет выявить морфологические изменения коронарных шунтов, которые могут являться предикторами их ранней дисфункции. Отношение диаметров кондуита и артерии более 2 и диаметр целевой коронарной артерии менее 2,5 мм ассоциированы с дисфункцией шунтов в течение 12 мес. после АКШ.
<b>Ключевые слова</b>	Ишемическая болезнь сердца • Аортокоронарное шунтирование • Оптическая когерентная томография • Дисфункция шунтов

Поступила в редакцию: 15.11.2022; поступила после доработки: 05.12.2022; принята к печати: 22.12.2022

Для корреспонденции: Никита Александрович Кочергин, [nikotwin@mail.ru](mailto:nikotwin@mail.ru); адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Nikita A. Kochergin, [nikotwin@mail.ru](mailto:nikotwin@mail.ru); address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

## OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AS A METHOD FOR ASSESSING THE CONDUIT – ANASTOMOSIS – ARTERY SYSTEM IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

N.A. Kochergin, N.I. Zagorodnikov, A.V. Frolov, R.S. Tarasov, V.I. Ganyukov

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

- This article presents data on the efficacy and safety of OCT assessment of the conduit-anastomosis-artery system in CABG patients.

### Background

Coronary artery bypass grafting (CABG) remains the most common cardiac surgery in the world. In the long-term follow-up period after surgery, graft failure occurs in a substantial proportion of CABG conduits and is a complex pathomorphological process. Optical coherence tomography (OCT) is a high-resolution intravascular imaging modality that allows to assess in-vivo endothelial integrity.

### Aim

To substantiate the efficacy and safety of OCT assessment of the conduit-anastomosis-artery system in CABG patients.

### Methods

The prospective observational cohort study included 21 patients with chronic coronary artery disease who underwent CABG. 3–5 days after CABG, patients underwent OCT and angiography of arterial and vein grafts, including distal anastomosis and nearby segment of the target coronary artery. At 12-month follow-up, all patients underwent repeated OCT and angiography of the conduit-anastomosis-artery system to assess the changes. The primary endpoint of the study was graft failure; secondary endpoints of the study included unplanned repeat myocardial revascularization, cardiac death, and myocardial infarction due to graft failure.

### Results

At 12-month follow-up, 14.3% of graft failure and 9.5% of cases of unplanned repeated myocardial revascularization were registered. In most cases of graft failure, primary OCT revealed pronounced changes in the conduit and the native coronary artery (conduit/artery diameter ratio was more than 2 mm), whereas the diameter of the coronary artery anastomosis was less than 2.5 mm. Myocardial infarctions and death within 12 months were not registered.

### Conclusion

Thus, OCT is an effective and safe intravascular imaging technique for assessing coronary arteries and the conduit-anastomosis-artery system. OCT makes it possible to identify morphological changes in coronary bypass grafts, which can predict their early failure. The conduit/artery diameter ratio greater than 2 and target coronary artery diameter less than 2.5 mm was associated with graft failure within 12 months after CABG.

### Keywords

Coronary artery disease • Coronary artery bypass grafting • Optical coherence tomography • Graft failure

Received: 15.11.2022; received in revised form: 05.12.2022; accepted: 22.12.2022

### Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование    ОКТ – оптическая когерентная томография

### Введение

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) – одна из наиболее распространенных кардиохирургических операций в мире [1]. В разные сроки после прямой реваскуляризации миокарда дисфункция возникает у большинства кондуитов. Встречаемость ранней (до 12 мес.) дисфункции коронарных шунтов достигает 20% случаев [2]. Причиной мо-

жет быть повреждение эндотелия шунта или нативной коронарной артерии при хирургических манипуляциях [2]. Поздняя несостоятельность возможна в результате атерогенеза в коронарном шунте с последующим его тромбозом [3].

Послеоперационная оценка эндотелиальной целостности шунтов и анастомозов служит рациональным методом прогнозирования их отдаленной

проходимости [4]. Оптическая когерентная томография (ОКТ) представляет собой метод внутрисосудистой визуализации с высокой разрешающей способностью (до 15 мкм), который позволяет оценить целостность эндотелия коронарных артерий [5]. Однако в настоящее время описаны единичные данные о применении ОКТ при оценке коронарных шунтов интраоперационно [6]. Цель исследования – обосновать эффективность и безопасность ОКТ-оценки системы «конduit – анастомоз – артерия» у пациентов, перенесших АКШ.

### Материалы и методы

В одноцентровое проспективное обсервационное исследование включены пациенты с хронической ишемической болезнью сердца после АКШ. Критерием включения было многососудистое критическое поражение коронарного русла ( $\geq 90\%$  по диаметру). При меньшей степени стенозов обязательно подтверждали гемодинамическую значимость поражений (неинвазивное тестирование или фракционный резерв кровотока). К критериям исключения отнесены острый коронарный синдром и почечная дисфункция со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/ч. С целью уменьшения риска острого почечного повреждения после ОКТ в исследование вошли больные преимущественно с двумя коронарными шунтами: аутовенозный шунт на систему правой или огибающей коронарной артерии и маммарокоронарный анастомоз с передней межжелудочковой артерией.

Всем пациентам в соответствии с локальной клинической практикой рутинно выполнен интраоперационный скрининг функционирования шунтов с помощью флоуметрии. При неудовлетворительных показателях флоуметрии (скорость кровотока менее 20 мл/мин и индекс пульсации более 5 [2]) проведена ревизия кондуита и анастомоза.

Всем пациентам через 3–5 дней после АКШ выполнены коронарошунтография с ОКТ шунтов, включая дистальный анастомоз и сопряженный сегмент целевой коронарной артерии (система «конduit – анастомоз – артерия»). С помощью ОКТ оценены целостность эндотелия, соотношение диаметров кондуитов и нативной коронарной артерии, наличие стенозов, спазма и пристеночных тромбов. При выявлении значимой комприметации кровотока по системе «конduit – анастомоз – артерия» проведены дополнительные вмешательства по устранению ее причин.

Всем больным в послеоперационном периоде выполнен диагностический скрининг периоперационного инфаркта миокарда, включавший кардиоспецифические ферменты (тропонины), электро- и эхокардиографию. В послеоперационном периоде всем пациентам назначена идентичная медикаментозная терапия согласно локальной клинической практике.

Через год после операции всем обследованным лицам выполнена контрольная ОКТ системы «конduit – анастомоз – артерия» для динамической оценки. Первичной конечной точкой исследования была ранняя дисфункция шунта (окклюзия или стеноз  $\geq 70\%$  по диаметру). В качестве вторичных конечных точек оценены кардиальная смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация миокарда, обусловленные дисфункцией графтов. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 21 заседания комитета от 6 декабря 2018 г.) и соответствовал Хельсинкской декларации.

### Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft, США). Качественные величины представлены в виде абсолютных и относительных значений. Количественные показатели – в виде медианы и интерквартильного размаха с указанием 25-го и 75-го квартилей (Me (Lq; Uq)). Простые линейные корреляции рассчитаны путем определения коэффициента корреляции Пирсона.

### Результаты

В исследование включен 21 пациент с хронической ишемической болезнью сердца, которому выполнено АКШ в условиях искусственного кровообращения. Медиана возраста больных составила 66 лет, в исследуемой когорте преобладали мужчины (61,9%). Тяжесть поражения коронарного русла соответствовала среднему риску согласно шкале SYNTAX. В подавляющем большинстве пациенты относились к низкому хирургическому риску по данным EuroSCORE2. Характеристика исследуемой выборки представлена в табл. 1.

Всем пациентам в раннем послеоперационном периоде выполнены контрольная коронарошунтография и ОКТ системы «конduit – анастомоз – артерия».

ОКТ-анализ выполнен в 45 системах «конduit – анастомоз – артерия» (21 маммарный и 24 аутовенозные шунты). В 4 маммарокоронарных анастомозах были выявлены пристеночные тромбы, не лимитирующие значимо антеградный кровоток по шунту. 10 аутовенозных графтов имели выраженное несоответствие диаметров с нативными коронарными артериями (отношение диаметров конduit/артерия более 2). В 8 случаях при АКШ выполнены анастомозы с коронарными артериями диаметром менее 2,5 мм (табл. 2).

В одном случае выявлена диссекция маммарокоронарного анастомоза без каких-либо клинических проявлений у пациента, несмотря на хроническую окклюзию передней межжелудочковой артерии.

На ОКТ визуализирован двойной просвет с формированием ложного канала в зоне анастомоза. Антеградный кровоток по маммарокоронарному шунту не был скомпрометирован, поэтому решено выполнить повторную оценку через две недели. В динамике по ОКТ произошло значимое уменьшение ложного канала с восстановлением истинного просвета (рисунк). Принято решение не выполнять дополнительные вмешательства у данного пациента. Через 12 мес. функция маммарокоронарного анастомоза была удовлетворительной.

Кроме того, еще у одного больного маммарокоронарный шунт был окклюзирован в дистальном сегменте, что потребовало стентирования передней межжелудочковой артерии. Окклюзия маммарного шунта также не сопровождалась клиническими проявлениями у пациента. За тридцатидневный период наблюдения не выявлено случаев смерти или периперационного инфаркта миокарда.

Через год наблюдения дополнительно выявлены две окклюзии кондуитов (аутовенозный шунт на правую коронарную артерию и маммарокоронар-

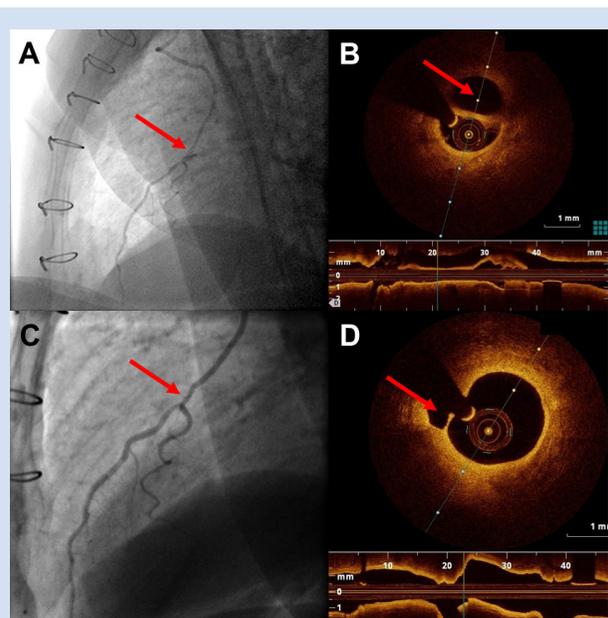
ный анастомоз с передней межжелудочковой артерией). В обоих случаях при первичном ОКТ зарегистрировано соотношение диаметров кондуита

**Таблица 2.** Результаты первичного ОКТ-анализа систем «конduit – анастомоз – артерия»

**Table 2.** Results of primary OCT analysis of conduit – anastomosis – artery systems

ОКТ-находки / OCT-data	n = 42
Пристеночный тромбоз анастомоза / Non-occlusive thrombosis of anastomosis, n (%)	4 (8,9)
Отношение диаметров конduit/артерия более 2 / The conduit/artery diameter ratio more than 2, n (%)	10 (22,2)
Диаметр целевой коронарной артерии менее 2,5 мм / Target coronary artery diameter less than 2.5 mm, n (%)	8 (17,7)
Диссекция анастомоза / Dissection of the anastomosis, n (%)	1 (2,2)

**Примечание:** ОКТ – оптическая когерентная томография.  
**Note:** OCT – optical coherence tomography.



Диссекция маммарокоронарного анастомоза с передней межжелудочковой артерией: *A* – диссекция маммарокоронарного анастомоза по данным ангиографии (указана стрелкой); *B* – диссекция маммарокоронарного анастомоза с формированием ложного просвета на ОКТ (указан стрелкой); *C* – ангиография маммарокоронарного анастомоза (указан стрелкой) через 2 нед.; *D* – ОКТ через 2 нед. с редукцией ложного канала (указан стрелкой) и восстановлением истинного просвета

**Примечание:** рисунки, представленные под *A* и *B*, опубликованы ранее [4].

Dissection of the mammary coronary anastomosis with left anterior descending artery: *A* – angiogram showing the dissection of the mammary coronary anastomosis (indicated by an arrow); *B* – OCT showing the dissection of the mammary coronary anastomosis with the false lumen formation (indicated by an arrow); *C* – angiogram showing the mammary coronary anastomosis (indicated by an arrow) after 2 weeks; *D* – OCT showing the reduction of the false lumen (indicated by an arrow) and restoration of the true lumen after 2 weeks.

**Note:** figures 1A and B were used in the article [4].

**Таблица 1.** Характеристика исследуемой выборки пациентов  
**Table 1.** Characteristics of the study sample

Показатель / Parameter	n = 21
Возраст, лет / Age, years, Me (Lq; Uq)	66 (60; 71)
Мужской пол / Males, n (%)	13 (61,9)
Мультифокальный атеросклероз / Polyvascular disease, n (%)	5 (23,8)
Артериальная гипертония / Hypertension, n (%)	21 (100)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	4 (19)
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %, Me (Lq; Uq)	60,0 (55; 64)
SYNTAX score, Me (Lq; Uq)	23 (21; 25)
EuroSCORE2, Me (Lq; Uq)	0,75 (0,65; 1,17)
Время искусственного кровообращения, мин / Cardiopulmonary bypass time, min, Me (Lq; Uq)	61 (50; 78)
Продолжительность операции, мин / Surgery duration, min, Me (Lq; Uq)	180 (165; 200)
Диаметр шунтируемой коронарной артерии, мм / Diameter of coronary artery, mm, Me (Lq; Uq)	2,52 (2,23; 2,96)
Диаметр венозных кондуитов, мм / Diameter of venous conduits, mm, Me (Lq; Uq)	3,82 (3,50; 4,24)
Диаметр маммарного шунта, мм / Diameter of mammary conduits, mm, Me (Lq; Uq)	2,4 (2,28; 2,52)
Индекс реваскуляризации / Revascularization index, Me (Lq; Uq)	2 (2; 2)

и артерии более 2, при этом диаметр целевых коронарных артерий в зоне анастомоза составил менее 2,5 мм. Выполнен корреляционный анализ, но статистически значимых коэффициентов Пирсона не обнаружено.

Дисфункции шунтов не привели к развитию инфаркта миокарда. Пациенту с дисфункцией маммарного шунта выполнено стентирование передней межжелудочковой артерии. Больному с окклюзией венозного графта повторная реваскуляризация не проведена ввиду невысокого функционального класса стенокардии и малого диаметра правой коронарной артерии.

За однолетний период наблюдения не зарегистрировано инфарктов миокарда и летальных случаев. Конечные точки исследования представлены в табл. 3.

### Обсуждение

Выполнено проспективное обсервационное исследование, посвященное ОКТ-оценке системы «конduit – анастомоз – артерия», с целью выявления предикторов прогрессирования атеросклероза и ранней дисфункции коронарных шунтов. Полученные результаты демонстрируют возможность выполнения ОКТ в коронарных шунтах в раннем послеоперационном периоде АКШ. В двух случаях нам не удалось провести ОКТ в зоне анастомоза из-за выраженной извитости графтов. В одном случае ОКТ коронарных шунтов осложнилась транзиторной ишемической атакой у пациента с полным регрессом неврологического дефицита. Во всех остальных случаях исследование успешно выполнено. Дополнительная нагрузка рентгеноконтрастным средством не привела к острому почечному повреждению ни у одного больного.

На сегодняшний день представлено несколько способов оценки морфологии графтов. Гистологическое исследование служит достоверным методом оценки эндотелиальной целостности, но не может быть выполнено интраоперационно, а также на всем протяжении кондуита [2]. Мультиспиральная компьютерная томография может обеспечить визуализацию всего кондуита в реальном времени, но не имеет достаточного разрешения для скрининга целостности интимы [7]. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование является альтернативным

методом оценки системы «конduit – анастомоз – артерия» [8], однако его разрешающая способность в 10 раз уступает ОКТ [9].

Неоспорим тот факт, что артериальные графты обладают лучшим потенциалом отдаленной проходимости по сравнению с аутовенозными кондуитами [3]. Однако в нашем исследовании из трех окклюзированных шунтов два были маммарными. Вероятно, малая выборка исследования стала причиной такого несоответствия с данными литературы. На однолетнем этапе наблюдения не обнаружено выраженной неоинтимальной гиперплазии в аутовенозных шунтах по данным ОКТ. Вероятно, диффузная пролиферация интимы или «артериализация» венозных графтов происходит в более позднем периоде после операции.

Ранняя дисфункция чаще связана с хирургическими манипуляциями, приводящими к повреждению эндотелия кондуита с активацией эндотелиальных клеток, что может способствовать высвобождению протромботических и провоспалительных агентов, которые вызывают острую тромботическую окклюзию [3]. Однако в проведенном исследовании наличие пристеночных тромбов в зоне анастомоза и даже его диссекция не привели к ранней дисфункции графта. Основными факторами, ассоциированными с ранней дисфункцией шунтов, были выраженное несоответствие диаметров кондуита и артерии (в два и более раз) и малый диаметр нативного сосуда (менее 2,5 мм), что подтверждают данные литературы [2]. Другой причиной несостоятельности графтов, по литературным данным, может быть диффузный характер поражения коронарного русла, который ассоциирован с более низкой отдаленной проходимостью шунтов [10].

### Ограничения исследования

Исследование является пилотным с небольшой выборкой. Через год наблюдения выявлены всего три конечные точки. Все это обуславливает отсутствие статистически значимых корреляций. Для подтверждения выявленных ассоциаций необходимо проведение крупных многоцентровых исследований.

### Заключение

ОКТ представляется эффективным и безопасным внутрисосудистым методом оценки не только коронарных артерий, но и системы «конduit – анастомоз – артерия». ОКТ позволяет выявить морфологические изменения коронарных шунтов, которые могут являться предикторами их ранней дисфункции. Отношение диаметров кондуита и артерии более 2 и диаметр целевой коронарной артерии менее 2,5 мм ассоциированы с дисфункцией шунтов в течение 12 мес. после АКШ.

Таблица 3. Конечные точки исследования  
Table 3. Clinical endpoint

Конечные точки исследования / Clinical endpoints	n = 21
Дисфункция шунта / Graft failure, n (%)	3 (14,3)
Смерть / Death, n (%)	0
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction, n (%)	0
Повторная реваскуляризация / Repeat revascularization, n (%)	2 (9,5)

## Конфликт интересов

Н.А. Кочергин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.И. Загородников заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Фролов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов и В.И. Ганюков входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

### Информация об авторах

*Кочергин Никита Александрович*, кандидат медицинских наук 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** 0000-0002-1534-264X

*Загородников Никита Игоревич*, аспирант по сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3539-0291

*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

*Тарасов Роман Сергеевич*, доктор медицинских наук заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

*Ганюков Владимир Иванович*, доктор медицинских наук заведующий отделом хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9704-7678

### Вклад авторов в статью

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

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

*ФАВ* – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ТРС* – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ГВИ* – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

## Финансирование

Статья выполнена в рамках ПНИ «Разработка новых технических, тактических и стратегических подходов к эндоваскулярной диагностике и лечению атеросклероза» (0419-2020-0003).

### Author Information Form

*Kochergin Nikita A.*, PhD, Researcher at 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** 0000-0002-1534-264X

*Zagorodnikov Nikita I.*, Postgraduate student, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3539-0291

*Frolov Alexey V.*, PhD, Senior Researcher at 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** 0000-0002-1746-8895

*Tarasov Roman S.*, PhD, 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

*Ganyukov Vladimir I.*, PhD, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9704-7678

### Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harskamp R.E., Lopes R.D., Baisden C.E., de Winter R.J., Alexander J.H. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg.* 2013; 257:824–833. doi: 10.1097/SLA.0b013e318288c38d.
2. Кочергин Н.А., Фролов А.В., Ганюков В.И. Дисфункция коронарных шунтов. Атеросклероз и дислипидемии. 2018;4(33):25-35
3. Gaudino M., Antoniadis C., Benedetto U., Deb S., Di Franco A., Di Giammarco G., Fremes S., Glineur D., Grau J., He G.W., Marinelli D., Ohmes L.B., Patrono C., Puskas J., Tranbaugh R., Girardi L.N., Taggart D.P. ATLANTIC (Arterial Grafting International Consortium) Alliance. Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. *Circulation.* 2017;136(18):1749-1764. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027597>
4. Кочергин Н.А., Ганюков В.И., Загородников Н.И., Фролов А.В. Оптическая когерентная томография коронарных шунтов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4S): 89-94. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4S-89-94
5. Brown E.N., Burris N.S., Gu J., Kon Z.N., Laird P., Kallam S., Tang C.M., Schmitt J.M., Poston R.S. Thinking inside the graft: applications of optical coherence tomography in coronary artery bypass grafting. *J Biomed Opt.* 2007;12(5):051704. doi: 10.1117/1.2799521.
6. Бокерия Л.А., Петросян К.В., Бокерия О.Л., Бузиашвили Ю.И., Лосев В.В., Караев А.В., Голубев Е.П., Тетвадзе И.В. Интраоперационная оптическая когерентная томография - уникальная возможность морфологической оценки коронарных шунтов. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 61(4):328-336. doi:10.24022/0236-2791-2019-61-4-328-336
7. Feuchtnner G.M., Smekal A., Friedrich G.J., Schachner T., Bonatti J., Dichtl W., Deutschmann M., Zur Nedden D. High-resolution 16-MDCT evaluation of radial artery for potential use as coronary artery bypass graft: a feasibility study. *Am J Roentgenol* 2005; 185:1289–1293. doi: 10.2214/AJR.04.0945.
8. Oshima A., Takeshita S., Kozuma K., Yokoyama N., Motoyoshi K., Ishikawa S., Honda M., Oga K., Ochiai M., Isshiki T. Intravascular ultrasound analysis of the radial artery for coronary artery by-pass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:99–103. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.084
9. Raber L., Mintz G.S., Koskinas K.C., Johnson T.W., Holm N.R., Onuma Y., Radu M.D., Joner M., Yu B., Jia H., Meneveau N., de la Torre Hernandez J.M., Escaned J., Hill J., Prati F., Colombo A., di Mario C., Regar E., Capodanno D., Wijns W., Byrne R.A., Guagliumi G.; ESC Scientific Document Group. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J* 2018; 39:3281–3300. doi:10.1093/eurheartj/ehy285.
10. Shiono Y., Kubo T., Honda K., Katayama Y., Aoki H., Satogami K., Kashiyama K., Taruya A., Nishiguchi T., Kuroi A., Orii M., Kameyama T., Yamano T., Yamaguchi T., Matsuo Y., Ino Y., Tanaka A., Hozumi T., Nishimura Y., Okamura Y., Akasaka T. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency. *Int J Cardiol.* 2016; 222:16–21. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.052

## REFERENCES

1. Harskamp R.E., Lopes R.D., Baisden C.E., de Winter R.J., Alexander J.H. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg.* 2013; 257:824–833. doi: 10.1097/SLA.0b013e318288c38d.
2. Kochergin N.A., Frolov A.V., Ganyukov V.I. Coronary graft failure. *Atherosclerosis i Dislipidemii.* 2018;4(33):25-35 (in Russian)
3. Gaudino M., Antoniadis C., Benedetto U., Deb S., Di Franco A., Di Giammarco G., Fremes S., Glineur D., Grau J., He G.W., Marinelli D., Ohmes L.B., Patrono C., Puskas J., Tranbaugh R., Girardi L.N., Taggart D.P. ATLANTIC (Arterial Grafting International Consortium) Alliance. Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. *Circulation.* 2017;136(18):1749-1764. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027597>
4. Kochergin N.A., Ganyukov V.I., Zagorodnikov N.I., Frolov A.V. Optical coherence tomography of coronary grafts. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (4S): 89-94. (in Russian) doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4S-89-94
5. Brown E.N., Burris N.S., Gu J., Kon Z.N., Laird P., Kallam S., Tang C.M., Schmitt J.M., Poston R.S. Thinking inside the graft: applications of optical coherence tomography in coronary artery bypass grafting. *J Biomed Opt.* 2007;12(5):051704. doi: 10.1117/1.2799521.
6. Bockeria L.A., Petrosyan K.V., Bockeria O.L., Buziashvili Yu.I., Losev V.V., Karaev A.V., Golubev E.P., Tetvazde I.V. Intraoperative optical coherent tomography - unique modality for morphologic assessment of coronary artery bypass graft. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2019. 61(4):328-336. (in Russian) doi:10.24022/0236-2791-2019-61-4-328-336
7. Feuchtnner G.M., Smekal A., Friedrich G.J., Schachner T., Bonatti J., Dichtl W., Deutschmann M., Zur Nedden D. High-resolution 16-MDCT evaluation of radial artery for potential use as coronary artery bypass graft: a feasibility study. *Am J Roentgenol* 2005; 185:1289–1293. doi: 10.2214/AJR.04.0945.
8. Oshima A., Takeshita S., Kozuma K., Yokoyama N., Motoyoshi K., Ishikawa S., Honda M., Oga K., Ochiai M., Isshiki T. Intravascular ultrasound analysis of the radial artery for coronary artery by-pass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:99–103. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.084
9. Raber L., Mintz G.S., Koskinas K.C., Johnson T.W., Holm N.R., Onuma Y., Radu M.D., Joner M., Yu B., Jia H., Meneveau N., de la Torre Hernandez J.M., Escaned J., Hill J., Prati F., Colombo A., di Mario C., Regar E., Capodanno D., Wijns W., Byrne R.A., Guagliumi G.; ESC Scientific Document Group. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J* 2018; 39:3281–3300. doi:10.1093/eurheartj/ehy285.
10. Shiono Y., Kubo T., Honda K., Katayama Y., Aoki H., Satogami K., Kashiyama K., Taruya A., Nishiguchi T., Kuroi A., Orii M., Kameyama T., Yamano T., Yamaguchi T., Matsuo Y., Ino Y., Tanaka A., Hozumi T., Nishimura Y., Okamura Y., Akasaka T. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency. *Int J Cardiol.* 2016; 222:16–21. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.052

**Для цитирования:** Кочергин Н.А., Загородников Н.И., Фролов А.В., Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Оптическая когерентная томография как метод оценки системы «конduit – анастомоз – артерия» у пациентов после коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(4): 151-157. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-151-157

**To cite:** Kochergin N.A., Zagorodnikov N.I., Frolov A.V., Tarasov R.S., Ganyukov V.I. Optical coherence tomography as a method for assessing the conduit-anastomosis-artery system in patients after coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4): 151-157. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-151-157



## ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ, ЭКСПОНИРОВАННЫХ МУТАГЕНОМ АЛКИЛИРУЮЩЕГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

М.Ю. Синицкий, А.В. Сеницкая, Д.К. Шишкова, М.В. Хуторная, М.А. Асанов, А.В. Понасенко

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

### Основные положения

- Шестичасовая экспозиция гладкомышечных клеток коронарной артерии человека алкилирующим мутагеном митомицином С не приводит к изменению уровня экспрессии генов *IL6* и *IL8*.
- Через сутки после удаления мутагена из культуральной среды в клетках наблюдается значительное снижение экспрессии изученных цитокинов.
- Не обнаружено значимых изменений концентрации *IL6* и *IL8* в культуральной среде гладкомышечных клеток, культивируемых в условиях генотоксической нагрузки.

<b>Актуальность</b>	Известно, что повреждение ДНК гладкомышечных клеток может быть триггером их клональной экспансии и трансформации в пенистые клетки. Таким образом, изучение молекулярно-генетических механизмов ответа гладкомышечных клеток сосудов на генотоксическое воздействие представляется важным и актуальным в контексте углубленного понимания механизмов атерогенеза.
<b>Цель</b>	Изучить характер изменения уровня мРНК и концентрации провоспалительных цитокинов <i>IL6</i> и <i>IL8</i> в гладкомышечных клетках коронарной артерии человека, культивируемых в условиях генотоксической нагрузки.
<b>Материалы и методы</b>	Уровень генной экспрессии изучаемых цитокинов в гладкомышечных клетках коронарной артерии человека оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции в двух временных точках – непосредственно после 6 ч экспозиции клеток митомицином С (точка 1) и после 6 ч экспозиции мутагеном с последующими 24 ч культивирования клеток в чистой культуральной среде (точка 2). Контролем служили гладкомышечные клетки, культивируемые по вышеуказанной схеме без генотоксической нагрузки. В качестве референсных генов использовали <i>HPRT1</i> , <i>GAPDH</i> и <i>B2M</i> . Уровень экспрессии генов интереса рассчитывали по методу $\Delta C_t$ . Концентрацию <i>IL6</i> и <i>IL8</i> в культуральной среде определяли с помощью иммуноферментного анализа в точках 1 и 2. Статистический анализ полученных результатов проводили в программе GraphPad Prism 9.
<b>Результаты</b>	Непосредственно после мутагенного воздействия (точка 1) не выявлено изменения уровня экспрессии генов <i>IL6</i> и <i>IL8</i> в гладкомышечных клетках, экспонированных митомицином С, по сравнению с неэкспонированным контролем. После удаления из культур мутагена в экспериментальной группе отмечено снижение уровня мРНК генов <i>IL6</i> и <i>IL8</i> по сравнению с контролем (кратность изменения экспрессии составила 0,36 и 0,67 соответственно). При этом достоверных различий концентрации изученных цитокинов в культуральной среде гладкомышечных клеток, экспонированных митомицином С, по сравнению с контролем не выявлено.
<b>Заключение</b>	Генотоксический стресс в гладкомышечных клетках коронарной артерии человека, вызванный алкилирующим мутагеном митомицином С, приводит к изменению профиля генной экспрессии, но не концентрации провоспалительных цитокинов <i>IL6</i> и <i>IL8</i> . Таким образом, воздействие митомицина С на гладкомышечные клетки не приводит к формированию ими провоспалительного фенотипа.
<b>Ключевые слова</b>	Мутагенез • Атерогенез • Провоспалительные цитокины • Воспаление • Гладкомышечные клетки

Поступила в редакцию: 25.07.2022; поступила после доработки: 04.08.2022; принята к печати: 31.09.2022

Для корреспонденции: Максим Юрьевич Сеницкий, max-sinitsky@rambler.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Maxim Yu. Sinitsky, max-sinitsky@rambler.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

## GENE EXPRESSION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN HUMAN CORONARY ARTERY SMOOTH MUSCLE CELLS EXPOSED TO ALKYLATING MUTAGEN

M.Yu. Sinitsky, A.V. Sinitskaya, D.K. Shishkova, M.V. Khutornaya, M.A. Asanov, A.V. Ponasenko

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

- Six-hour exposure of human coronary artery smooth muscle cells to the alkylating mutagen mitomycin C leads to no changes in the expression of *IL6* and *IL8* genes.
- Removal of mutagen from cell culture medium lead to a significant decrease in the expression of the studied cytokines.
- No significant changes were found in the concentration of *IL6* and *IL8* in the culture medium of smooth muscle cells cultivated under genotoxic conditions.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ

**Background** It is known that DNA damage in smooth muscle cells can trigger their clonal expansion and transformation into foam cells. Thus, the study of the molecular genetic mechanisms of the vascular smooth muscle cells response to genotoxic exposure is important and relevant in the context of an in-depth understanding of atherogenesis.

**Aim** To study mRNA level and concentration of proinflammatory cytokines *IL6* and *IL8* in the human coronary artery smooth muscle cells exposed to alkylating mutagen.

**Methods** Gene expression signature of studied cytokines in the human coronary artery smooth muscle cells was accessed by quantitative polymerase chain reaction in the two timepoints – immediately after six-hour exposure to mitomycin C (point 1) and after six-hour exposure to mitomycin C followed by 24 hours of cells being cultivated on mitomycin C-free cell growth medium (point 2). Smooth muscle cells cultured according to the above scheme without genotoxin were used as controls. *HPRT1*, *GAPDH* and *B2M* were used as the reference genes. Gene expression level was calculated by  $\Delta C_t$  method. *IL6* and *IL8* concentration was evaluated in the culture media in points 1 and 2 by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis was performed in GraphPad Prism 9 software.

**Results** Immediately after mutagenic exposure (point 1) we discovered no significant changes in the expression level of *IL6* and *IL8* in the mitomycin C exposed smooth muscle cells compared to controls. Removal of mutagen increased expression of *IL6* and *IL8* in the experimental group (0,36- and 0,67-fold, respectively). At the same time, we discovered no significant differences in the studied cytokines concentration in the culture medium of mutagen-exposed cells compared to the nonexposed controls.

**Conclusion** Genotoxic stress in human coronary artery smooth muscle cells exposed to alkylating mutagen (mitomycin C) leads to differential expression but not secretion of proinflammatory cytokines *IL6* and *IL8*. Thus, exposure of smooth muscle cells to mitomycin C do not trigger their proinflammatory phenotype.

**Keywords** Mutagenesis • Atherogenesis • Proinflammatory cytokines • Inflammation • Smooth muscle cells

Received: 25.07.2022; received in revised form: 04.08.2022; accepted: 31.09.2022

### Список сокращений

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	РНК – рибонуклеиновая кислота
кДНК – комплиментарная ДНК	HCASMC – гладкомышечные клетки коронарной артерии человека (human coronary artery smooth muscle cells)
ММС – митоминин С	
ПЦР – полимеразная цепная реакция	

## Введение

Атеросклероз – мультифакторное заболевание, в основе которого лежит комплексный воспалительный процесс. В патогенезе атеросклероза задействованы различные клетки (эндотелиальные, гладкомышечные, лимфоциты и макрофаги), а также компоненты внеклеточного матрикса (внеклеточные липиды, коллаген и другие). Возникновению атеросклеротического поражения способствуют различные факторы роста и провоспалительные цитокины, являющиеся триггером аккумуляции иммунных клеток и компонентов внеклеточного матрикса в стенке кровеносного сосуда [1], что приводит к образованию атеросклеротической бляшки, состоящей из липидного некротизированного ядра, покрытого фиброзной крышкой с большим количеством гладкомышечных клеток [2].

Существуют свидетельства того, что гладкомышечные клетки, входящие в состав атеросклеротической бляшки, по своей природе клональны, а повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) данных клеток служит триггером их миграции из медиа в интиму, приобретению способности к фагоцитозу и, как следствие, трансформации в пенетрирующие клетки [3]. Более того, генотоксический стресс, вызванный мутагенным воздействием на организм человека, выступает одним из факторов риска развития атеросклероза [4]. Так, гладкомышечные клетки атеросклеротической бляшки характеризуются повышенным уровнем ароматических ДНК-аддуктов (свидетельствующих о выраженном генотоксическом стрессе) по сравнению со здоровыми тканями [5, 6].

С учетом высокого уровня заболеваемости и смертности, вызванной атеросклерозом [7], а также повышенной генотоксической нагрузки на население (связанной как с естественными, так и антропогенными мутагенными факторами) понимание молекулярно-генетических механизмов атерогенеза, а также роли генотоксического стресса в данном процессе чрезвычайно важно для современной медицины и сосудистой биологии. Таким образом, целью работы явилось изучение уровня генной экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов IL6 и IL8 в гладкомышечных клетках коронарной артерии человека, *in vitro* экспонируемых мутагеном алкилирующего механизма действия митомицином С (ММС).

## Материалы и методы

### Работа с клеточными культурами

Материалом исследования послужили коммерческие культуры первичных гладкомышечных клеток коронарной артерии человека (human coronary artery smooth muscle cells, HCASMC; Cell Applications, США). Все работы с клеточными культурами проводили в асептических условиях. Клетки культивировали в условиях повышенной влажности, 5% содержания CO<sub>2</sub> и при температуре

37 °C в среде для роста клеток Human SMC Growth Medium (Cell Applications, США) до достижения 80% конfluenceности, после чего пересевали в восемь 6-луночных культуральных планшетов, содержащих по 2 мл среды для роста клеток в каждой лунке, и культивировали еще сутки. После окончания культивирования старую среду для роста клеток удаляли и добавляли в каждую лунку четырех планшетов 2 мл свежей среды, содержащей 500 нг/мл алкилирующего мутагена ММС (AppliChem, Испания) (экспериментальная группа). В оставшиеся четыре планшета добавляли 2 мл среды с 0,9% раствором NaCl (контрольная группа). Экспериментальные и контрольные планшеты культивировали в стандартных условиях в течение 6 ч, после чего два экспериментальных и два контрольных планшета выводили из эксперимента (точка 1), а в остальных четырех меняли культуральную среду на свежую и культивировали еще сутки, после чего также выводили из эксперимента (точка 2). Общий дизайн исследования представлен на *рисунке*.

Выбор концентрации ММС, использованной в эксперименте, а также времени культивирования был основан на текущих рекомендациях и данных экспериментов по моделированию мутагенеза *in vitro* [8, 9].

### Оценка уровня генной экспрессии цитокинов

Экспрессия генов *IL6* и *IL8* оценена в HCASMC в точках 1 и 2. Культуральную среду из каждой лунки культурального планшета аликвотировали по 500 мкл и замораживали (в дальнейшем данные образцы использованы для оценки концентрации провоспалительных цитокинов в клеточных культурах), клетки двукратно отмывали холодным фосфатно-солевым буфером и лизировали в 1 мл реагента QIAzol (Qiagen, Германия). Выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) из клеток и ее очистка от геномной ДНК проведены с помощью коммерческих наборов RNeasy Plus Universal Mini Kit (Qiagen, Германия). Выделенную РНК хранили при температуре –80 °C.

На основе выделенной РНК с помощью коммерческих наборов High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) синтезировали молекулу комплиментарной ДНК (кДНК), которую хранили при температуре –20 °C до начала дальнейших экспериментов. Количество и качество РНК и кДНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop™ 2000 (Thermo Scientific, США).

Экспрессию генов *IL6* и *IL8* измеряли с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с использованием меток TaqMan™ Gene Expression Assay (Applied Biosystems, США) Hs00174131\_m1 (*IL-6*) и Hs00174103\_m1 (*IL-8*) на амплификаторе ViiA 7 (Applied Biosystems, США). Эксперимент по оценке генной экспрессии

выполнен в строгом соответствии с существующими стандартами [10]. ПЦР проводили в 96-луночном планшете, содержащем помимо анализируемых образцов пять стандартов с двукратным разведением (необходимых для оценки качества ПЦР) и отрицательный контроль. Каждый образец, стандарт и отрицательный контроль анализировали в трех технических повторах. В каждую лунку 96-луночного планшета вносили по 20 мкл реакционной смеси, включавшей 10 мкл мастер-микса TaqMan™ Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems, США), 1 мкл соответствующей метки TaqMan™ Gene Expression Assay (Applied Biosystems, США) и 9 мкл кДНК (либо деионизированной воды в случае с отрицательным контролем). ПЦР проводили по следующей программе: 2 минуты при 50 °С (1 цикл), 10 минут при 95 °С (1 цикл), 15 секунд при 95 °С с последующими 60 секундами при 60 °С (40 циклов). В качестве референсных использованы гены *HPRT1*, *GAPDH* и *B2M* (Applied Biosystems, США). Уровень экспрессии генов *IL6* и *IL8* рассчитывали по методу  $\Delta C_t$  (уровень экспрессии гена интереса) =  $2^{C_t}$  [среднее геометрическое референсных генов] -  $C_t$  [ген интереса]) и выражали в виде условных единиц (у.е.).

### Оценка концентрации цитокинов в культуральной среде

Концентрация цитокинов *IL6* и *IL8* определена в собранной на этапе подготовки образцов к оценке генной экспрессии культуральной среде с помощью иммуоферментного анализа с использованием коммерческих наборов *IL-6 Human SimpleStep ELISA Kit* (Abcam, Англия) и *IL-8 Human ELISA Kit* (Abcam, Англия) по протоколу производителя. Оптическую плотность образцов измеряли с

помощью микропланшетного спектрофотометра Multiskan Sky (Thermo Scientific, США) и переводили в концентрацию, выражаемую в пг/мл.

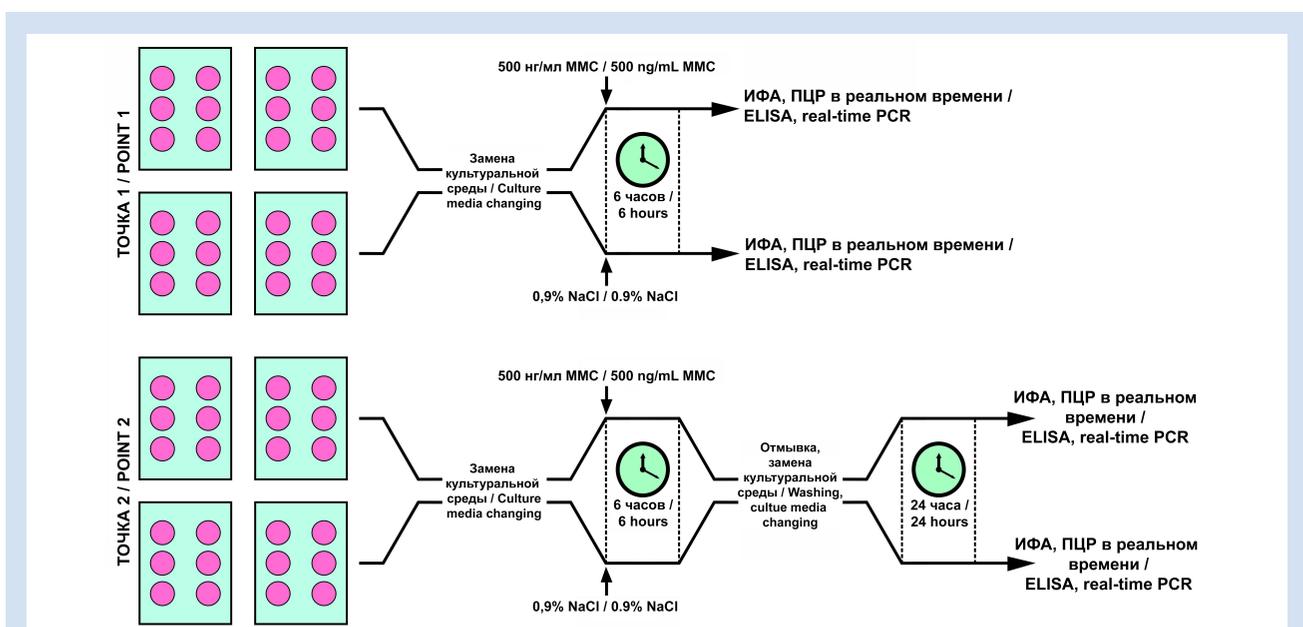
### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования выполнена в программе GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, США). Для количественных показателей рассчитывали медиану (*m*) и межквартильный размах (IQR), сравнение двух независимых групп проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни, ассоциации между количественными показателями анализировали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Различия между группами считали статистически значимыми при значения  $p < 0,05$ .

### Результаты

В эксперименте из HCASMC удалось выделить от 254,1 до 430,8 нг/мкл РНК с коэффициентами  $A_{260/280}$  и  $A_{260/230}$  более 2,05 и 1,82 соответственно (что свидетельствует об отсутствии контаминации образцов РНК белковыми и органическими соединениями). Результаты ПЦР проанализированы в программе QuantStudio™ Real-Time PCR Software v.1.3 (Applied Biosystems, США). Эффективность реакций амплификации составила 91–99%, значение  $R^2$  находилось в диапазоне от 0,990 до 0,999, амплификация в отрицательном контроле отсутствовала. Все это подтверждает высокую специфичность и достоверность полученных данных об уровне генной экспрессии цитокинов.

Анализ генной экспрессии *IL6* и *IL8* показал, что непосредственно после генотоксического воздействия (точка 1) в экспонированных MMC HCASMC не обнаружено изменения уровня мРНК изученных



Дизайн исследования

Примечание: ИФА – иммуоферментный анализ; MMC – митомицин C; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Study design

Note: ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; MMC – mitomycin C; PCR – polymerase chain reaction.

цитокинов в сравнении с контролем. После элиминирования из культур мутагена с последующими сутками культивирования клеток в чистой культуральной среде в экспериментальных культурах отмечено значительное снижение уровня экспрессии генов *IL6* и *IL8* относительно клеток, культивированных в отсутствие генотоксической нагрузки (кратность изменения составила 0,36 и 0,67 соответственно,  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Одновременно с этим концентрация изученных цитокинов в культуральной среде не различалась в контрольной и экспериментальной группах в обеих временных точках (табл. 2).

Кроме того, нами не обнаружено корреляции между уровнем генной экспрессии и концентрацией изученных цитокинов в культуральной среде.

### Обсуждение

Еще в конце прошлого века высказано предположение о том, что к образованию атеросклеротических бляшек могут приводить генотоксический стресс и соматические мутации [11], накопление которых является не только естественным физиологическим процессом, связанным с эффективностью функционирования систем репарации ДНК, но и следствием действия на организм человека различных генотоксических факторов [12]. Такие факторы могут иметь как эндогенную (бифункциональные альдегиды – продукты перекисного окисления липидов и биосинтеза простагландинов; азотистая кислота – побочный продукт метаболизма нитритов и реакции воды и оксида азота; свободные радикалы), так и экзогенную (компоненты пищевых добавок, пестицидов, табачного дыма, выхлопных газов и выбросов промышленных пред-

приятий; ионизирующая радиация) природу [13], при этом вклад последних в формирование генотоксического стресса постоянно увеличивается в связи с развитием промышленности и ухудшением экологической обстановки. Все вышеперечисленные факторы посредством реакции алкилирования вызывают образование поперечных сшивок молекулы ДНК, что приводит к нарушению процессов репликации и транскрипции и в конечном итоге к гибели клеток в результате апоптоза [14]. Для моделирования подобных процессов в экспериментах *in vitro* наиболее часто используют алкилирующий мутаген ММС, обладающий рядом преимуществ, среди которых высокая растворимость в воде и физиологическом растворе, способность долго сохранять стабильность и мутагенную активность в клеточных культурах при 37 °С.

Ранее в наших исследованиях установлено, что генотоксический стресс, вызванный воздействием на клеточные культуры эндотелиальных клеток ММС, приводит к увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов [15] и молекул, выступающих маркерами эндотелиальной дисфункции [16], и, таким образом, является одним из факторов риска развития атеросклероза. Вместе с тем для более полного понимания роли генотоксического стресса в атерогенезе необходимо изучить особенности ответа на мутагенное воздействие других клеток, вовлеченных в данный процесс, в том числе гладкомышечных.

Известно, что провоспалительные сигналы, индуцированные ангиотензином II посредством активации рецептора AT1R, экспрессируемого в гладкомышечных клетках сосудов, активируют связывание с ними моноцитов, что указывает на связь между гладкомышечными клетками, воспалением

**Таблица 1.** Относительная экспрессия генов цитокинов в гладкомышечных клетках коронарной артерии человека (у.е.,  $m \pm IQR$ )  
**Table 1.** Relative gene expression of cytokines in human coronary artery smooth muscle cells (a.u.,  $m \pm IQR$ )

Ген / Gene	Точка 1 / Point 1			Точка 2 / Point 2		
	Контроль / Control	Эксперимент / Experiment	Кратность изменения относительно контроля / Fold-change compared to control	Контроль / Control	Эксперимент / Experiment	Кратность изменения относительно контроля / Fold-change compared to control
<i>IL6</i>	0,33±0,16	0,28±0,11	0,85	0,47±0,22	0,17±0,08*	0,36
<i>IL8</i>	4,35±1,35	4,25±1,19	0,98	3,45±0,41	2,32±1,35*	0,67

**Примечание:** \* достоверные различия по сравнению с контролем.  
**Note:** \* significant differences in comparison with control.

**Таблица 2.** Концентрация цитокинов в культурах гладкомышечных клеток коронарной артерии человека (пг/мл,  $m \pm IQR$ )  
**Table 2.** Cytokine concentration in human coronary artery smooth muscle cells culture medium (pg/mL,  $m \pm IQR$ )

Цитокин / Cytokine	Точка 1 / Point 1			Точка 2 / Point 2		
	Контроль / Control	Эксперимент / Experiment	Кратность изменения относительно контроля / Fold-change compared to control	Контроль / Control	Эксперимент / Experiment	Кратность изменения относительно контроля / Fold-change compared to control
<i>IL6</i>	37,01±19,36	36,45±10,51	0,99	485,35±218,90	431,60±284,45	0,89
<i>IL8</i>	115,25±39,30	111,10±39,40	0,96	806,30±221,50	868,80±549,20	1,08

и атеросклерозом [17, 18]. Эта связь подтверждается данными о том, что стимуляция Toll-подобных рецепторов (в частности TLR2 и TLR4), участвующих во врожденном иммунном ответе, различными агентами, среди которых белок теплового шока HSP60 [19] и липополисахариды, приводит к активации фосфорилирования внеклеточной киназы ERK1/2, индуцирует высвобождение моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и интерлейкина 6, а также увеличивает экспрессию интерлейкина 1 [20]. Установлено, что провоспалительные цитокины могут продуцироваться гладкомышечными клетками TLR2-Nox1-зависимым образом, что приводит к увеличению адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам и их трансэндотелиальной миграции [21]. В свою очередь интерлейкин 1 может стимулировать синтез гладкомышечными клетками IL6 и IL8 [22]. В обычных условиях IL6 синтезируется гладкомышечными клетками в малых количествах, однако его секреция увеличивается при обработке клеточных культур эндотоксином, фактором некроза опухолей TNF $\alpha$  и IL1. IL6 благодаря способности активировать синтез белков острой фазы воспаления, пролиферацию и дифференциацию лимфоцитов, стимулирование экспрессии молекулы клеточной адгезии ICAM1 на эндотелиальных клетках считается одним из основных проатеросклеротических цитокинов [23]. IL8 представляет собой хемокин, активно экспрессирующийся макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Он также относится к проатеросклеротическим цитокинам за счет способности стимулировать адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам [24]. Таким образом, гладкомышечные клетки являются важным звеном регуляции воспаления в сосудистой ткани.

В нашем исследовании установлено, что генотоксический стресс не приводит к развитию воспалительного ответа в культурах гладкомышечных клеток в отличие от эндотелиоцитов [15]. Более того, определено, что экспозиция клеточных культур ММС сначала не оказывает никакого влияния на экспрессию генов *IL6* и *IL8*, а затем, через сутки после удаления мутагена из культур, напротив, наблюдается значительное уменьшение уровня генной экспрессии изученных провоспалительных цитокинов. Данное снижение может носить компенсаторный характер и быть функциональной особенностью реагирования гладкомышечных

клеток на генотоксический стресс. В то же время ММС может воздействовать непосредственно на РНК, приводя к ее деградации, что в итоге проявляется снижением количества соответствующих мРНК. Однако следует заметить, что все изменения в профиле генной экспрессии гладкомышечных клеток, культивируемых в условиях генотоксической нагрузки, нивелируются на фенотипическом уровне, что выражается в отсутствии изменения количества синтезируемых клетками в культуральную среду цитокинов IL6 и IL8. Данные результаты свидетельствуют о наличии эпигенетических и посттрансляционных механизмов регуляции ответа гладкомышечных клеток на генотоксический стресс, вызванный алкилирующим мутагеном ММС, что требует дополнительного изучения.

### Заключение

Установлено, что генотоксический стресс, вызванный мутагеном алкилирующего механизма действия ММС, не приводит к развитию воспалительного ответа в культурах первичных гладкомышечных клеток коронарной артерии человека. Таким образом, гладкомышечные клетки, в отличие от эндотелиоцитов, не вовлечены в процесс мутаген-индуцированного атерогенеза.

### Конфликт интересов

М.Ю. Сеницкий заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Сеницкая заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Хуторная заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Асанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Понасенко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН 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 персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

### Информация об авторах

*Сеницкий 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

### Author Information Form

*Sinitsky Maxim Yu.*, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

*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

*Шишкова Дарья Кирилловна*, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

*Хуторная Мария Владимировна*, младший 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** 0000-0002-9714-4080

*Асанов Максим Айдарович*, младший 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** 0000-0002-0747-2495

*Понасенко Анастасия Валериевна*, кандидат медицинских наук заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3002-2863

*Sinitzkaya Anna V.*, PhD, Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

*Shishkova Daria K.*, PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

*Khutornaya Maria V.*, Junior Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9714-4080

*Asanov Maxim A.*, Junior Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0747-2495

*Ponassenko Anastasia V.*, PhD, Head of the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3002-2863

#### Вклад авторов в статью

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

*САВ* – получение данных исследования, написание 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

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

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

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

#### Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-325. doi: 10.1038/nature10146.
2. Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852-1866. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
3. Pulliero A., Godschalk R., Andreassi M.G., Curfs D., Van Schooten F.J., Izzotti A. Environmental carcinogens and mutational pathways in atherosclerosis. *Int J Hyg Environ Health*. 2015;218(3):293-312. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.01.007.

4. Кутихин А.Г., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль мутагенеза в развитии атеросклероза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;(1):92-101. doi: 10.17802/2306-1278-2017-1-92-101.
5. Binková B., Smerhovský Z., Strejc P., Boubelík O., Stávková Z., Chvátalová I., Srám R.J. DNA-adducts and atherosclerosis: a study of accidental and sudden death males in the Czech Republic. *Mutat Res.* 2002;501(1-2):115-128. doi: 10.1016/s0027-5107(02)00019-2.
6. Nair J., De Flora S., Izzotti A., Bartsch H. Lipid peroxidation-derived etheno-DNA adducts in human atherosclerotic lesions. *Mutat Res.* 2007;621(1-2):95-105. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2007.02.013.
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. Rosefort C., Fauth E., Zankl H. Micronuclei induced by aeneugens and clastogens in mononucleate and binucleate cells using the cytokinesis block assay. *Mutagenesis.* 2004;19(4):277-284. doi: 10.1093/mutage/geh028.
9. Lorge E., Thybaud V., Aardema M.J., Oliver J., Wakata A., Lorenzon G., Marzin D. SFTG international collaborative study on in vitro micronucleus test I. General conditions and overall conclusions of the study. *Mutat Res.* 2006;607(1):13-36. doi: 10.1016/j.mrgentox.2006.04.006.
10. Bustin S.A., Benes V., Garson J.A., Hellemans J., Huggett J., Kubista M., Mueller R., Nolan T., Pfaffl M.W., Shipley G.L., Vandesompele J., Wittwer C.T. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin Chem.* 2009;55(4):611-622. doi: 10.1373/clinchem.2008.112797.
11. Weakley S.M., Jiang J., Kougius P., Lin P.H., Yao Q., Brunicardi F.C., Gibbs R.A., Chen C. Role of somatic mutations in vascular disease formation. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010;10(2):173-185. doi: 10.1586/erm.10.1.
12. Kirsch-Volders M., Bonassi S., Knasmueller S., Holland N., Bolognesi C., Fenech M.F. Commentary: critical questions, misconceptions and a road map for improving the use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay for in vivo biomonitoring of human exposure to genotoxic chemicals-a HUMN project perspective. *Mutat Res.* 2014;759:49-58. doi: 10.1016/j.mrrev.2013.12.001.
13. Stone M.P., Cho Y.J., Huang H., Kim H.Y., Kozekov I.D., Kozekova A., Wang H., Minko I.G., Lloyd R.S., Harris T.M., Rizzo C.J. Interstrand DNA cross-links induced by alpha, beta-unsaturated aldehydes derived from lipid peroxidation and environmental sources. *Acc Chem Res.* 2008;41(7):793-804. doi: 10.1021/ar700246x.
14. Lee Y.J., Park S.J., Ciccone S.L., Kim C.R., Lee S.H. An in vivo analysis of MMC-induced DNA damage and its repair. *Carcinogenesis.* 2006;27(3):446-53. doi: 10.1093/carcin/bgi254.
15. Sinitsky M.Y., Kutikhin A.G., Tsepokina A.V., Shishkova D.K., Asanov M.A., Yuzhalin A.E., Minina V.I., Ponasenko A.V. Mitomycin C induced genotoxic stress in endothelial cells is associated with differential expression of proinflammatory cytokines. *Mutat Res.* 2020;858-860:503252. doi: 10.1016/j.mrgentox.2020.503252.
16. Синицкий М.Ю., Цепочкина А.В., Кутихин А.Г., Шишкова Д.К., Понасенко А.В. Профиль генной экспрессии в эндотелиальных клетках, культивируемых в присутствии митомицина С. *Биомедицинская химия.* 2021;67(2):130-136. doi: 10.18097/pbmc20216702130
17. Cai Q., Lanting L., Natarajan R. Growth factors induce monocyte binding to vascular smooth muscle cells: implications for monocyte retention in atherosclerosis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;287:707-714. doi: 10.1152/ajpcell.00170.2004.
18. Lim S., Park S. Role of vascular smooth muscle cell in the inflammation of atherosclerosis. *BMB Rep.* 2014;47(1):1-7. doi: 10.5483/bmbrep.2014.47.1.285.
19. Lee G.L., Chang Y.W., Wu J.Y., Wu M.L., Wu K.K., Yet S.F., Kuo C.C. TLR 2 induces vascular smooth muscle cell migration through cAMP response element-binding protein-mediated interleukin-6 production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2751-2760. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300302.
20. Yang X., Coriolan D., Murthy V., Schultz K., Golenbock D.T., Beasley D. Proinflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells: role of efficient Toll-like receptor 4 signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289:1069-1076. doi: 10.1152/ajpheart.00143.2005.
21. Lee J.H., Joo J.H., Kim J., Lim H.J., Kim S., Curtiss L., Seong J.K., Cui W., Yabe-Nishimura C., Bae Y.S. Interaction of NADPH oxidase 1 with Toll-like receptor 2 induces migration of smooth muscle cells. *Cardiovasc Res.* 2013;99:483-493. doi: 10.1093/cvr/cvt107.
22. Nilsson J. Cytokines and smooth muscle cells in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 1993;27(7):1184-1190. doi: 10.1093/cvr/27.7.1184.
23. Romano M., Sironi M., Toniatti C., Polentarutti N., Fruscella P., Ghezzi P., Faggioni R., Luini W., van Hinsbergh V., Sozzani S., Bussolino F., Poli V., Ciliberto G., Mantovani A. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity.* 1997;6(3):315-325. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80334-9.
24. Apostolakis S., Vogiatzi K., Amanatidou V., Spandidos D.A. Interleukin 8 and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2009;84(3):353-360. doi: 10.1093/cvr/cvp241.

## REFERENCES

1. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473(7347):317-325. doi: 10.1038/nature10146.
2. Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114(12):1852-1866. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
3. Pulliero A., Godschalk R., Andreassi M.G., Curfs D., Van Schooten F.J., Izzotti A. Environmental carcinogens and mutational pathways in atherosclerosis. *Int J Hyg Environ Health.* 2015;218(3):293-312. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.01.007.
4. Kutikhin A.G., Sinitsky M.Y., Ponasenko A.V. Role of mutagenesis in atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;(1):92-101 (in Russian). doi: 10.17802/2306-1278-2017-1-92-101.
5. Binková B., Smerhovský Z., Strejc P., Boubelík O., Stávková Z., Chvátalová I., Srám R.J. DNA-adducts and atherosclerosis: a study of accidental and sudden death males in the Czech Republic. *Mutat Res.* 2002;501(1-2):115-128. doi: 10.1016/s0027-5107(02)00019-2.
6. Nair J., De Flora S., Izzotti A., Bartsch H. Lipid peroxidation-derived etheno-DNA adducts in human atherosclerotic lesions. *Mutat Res.* 2007;621(1-2):95-105. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2007.02.013.
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. Rosefort C., Fauth E., Zankl H. Micronuclei induced by aeneugens and clastogens in mononucleate and binucleate cells using the cytokinesis block assay. *Mutagenesis.* 2004;19(4):277-284. doi: 10.1093/mutage/geh028.
9. Lorge E., Thybaud V., Aardema M.J., Oliver J., Wakata A.,

Lorenzon G., Marzin D. SFTG international collaborative study on in vitro micronucleus test I. General conditions and overall conclusions of the study. *Mutat Res.* 2006;607(1):13-36. doi: 10.1016/j.mrgentox.2006.04.006.

10. Bustin S.A., Benes V., Garson J.A., Hellemans J., Huggett J., Kubista M., Mueller R., Nolan T., Pfaffl M.W., Shipley G.L., Vandesompele J., Wittwer C.T. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin Chem.* 2009;55(4):611-622. doi: 10.1373/clinchem.2008.112797.

11. Weakley S.M., Jiang J., Kougiou P., Lin P.H., Yao Q., Brunicardi F.C., Gibbs R.A., Chen C. Role of somatic mutations in vascular disease formation. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010;10(2):173-185. doi: 10.1586/erm.10.1.

12. Kirsch-Volders M., Bonassi S., Knasmueller S., Holland N., Bolognesi C., Fenech M.F. Commentary: critical questions, misconceptions and a road map for improving the use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay for in vivo biomonitoring of human exposure to genotoxic chemicals-a HUMN project perspective. *Mutat Res.* 2014;759:49-58. doi: 10.1016/j.mrrev.2013.12.001.

13. Stone M.P., Cho Y.J., Huang H., Kim H.Y., Kozekov I.D., Kozekova A., Wang H., Minko I.G., Lloyd R.S., Harris T.M., Rizzo C.J. Interstrand DNA cross-links induced by alpha, beta-unsaturated aldehydes derived from lipid peroxidation and environmental sources. *Acc Chem Res.* 2008;41(7):793-804. doi: 10.1021/ar700246x.

14. Lee Y.J., Park S.J., Ciccone S.L., Kim C.R., Lee S.H. An in vivo analysis of MMC-induced DNA damage and its repair. *Carcinogenesis.* 2006;27(3):446-53. doi: 10.1093/carcin/bgi254.

15. Sinitsky M.Y., Kutikhin A.G., Tsepokina A.V., Shishkova D.K., Asanov M.A., Yuzhalin A.E., Minina V.I., Ponosenko A.V. Mitomycin C induced genotoxic stress in endothelial cells is associated with differential expression of proinflammatory cytokines. *Mutat Res.* 2020;858-860:503252. doi: 10.1016/j.mrgentox.2020.503252.

16. Sinitsky M.Y., Tsepokina A.V., Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Ponosenko A.V. The gene expression signature

in endothelial cells exposed to mitomycin C. *Biomedical Chemistry.* 2021;67(2):130-136 (in Russian). doi: 0.18097/pbmc20216702130.

17. Cai Q., Lanting L., Natarajan R. Growth factors induce monocyte binding to vascular smooth muscle cells: implications for monocyte retention in atherosclerosis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;287:707-714. doi: 10.1152/ajpcell.00170.2004.

18. Lim S., Park S. Role of vascular smooth muscle cell in the inflammation of atherosclerosis. *BMB Rep.* 2014;47(1):1-7. doi: 10.5483/bmbrep.2014.47.1.285.

19. Lee G.L., Chang Y.W., Wu J.Y., Wu M.L., Wu K.K., Yet S.F., Kuo C.C. TLR 2 induces vascular smooth muscle cell migration through cAMP response element-binding protein-mediated interleukin-6 production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2751-2760. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300302.

20. Yang X., Coriolan D., Murthy V., Schultz K., Golenbock D.T., Beasley D. Proinflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells: role of efficient Toll-like receptor 4 signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289:1069-1076. doi: 10.1152/ajpheart.00143.2005.

21. Lee J.H., Joo J.H., Kim J., Lim H.J., Kim S., Curtiss L., Seong J.K., Cui W., Yabe-Nishimura C., Bae Y.S. Interaction of NADPH oxidase 1 with Toll-like receptor 2 induces migration of smooth muscle cells. *Cardiovasc Res.* 2013;99:483-493. doi: 10.1093/cvr/cvt107.

22. Nilsson J. Cytokines and smooth muscle cells in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 1993;27(7):1184-1190. doi: 10.1093/cvr/27.7.1184.

23. Romano M., Sironi M., Toniatti C., Polentarutti N., Fruscella P., Ghezzi P., Faggioni R., Luini W., van Hinsbergh V., Sozzani S., Bussolino F., Poli V., Ciliberto G., Mantovani A. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity.* 1997;6(3):315-325. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80334-9.

24. Apostolakis S., Vogiatzi K., Amanatidou V., Spandidos D.A. Interleukin 8 and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2009;84(3):353-360. doi: 10.1093/cvr/cvp241.

**Для цитирования:** Синицкий М.Ю., Синицкая А.В., Шишкова Д.К., Хуторная М.В., Асанов М.А., Понасенко А.В. Оценка экспрессии провоспалительных цитокинов в гладкомышечных клетках коронарной артерии, экспонированных мутагеном алкилирующего механизма действия. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(4): 158-166. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-158-166

**To cite:** Sinitsky M.Yu., Sinitskaya A.V., Shishkova D.K., Khutornaya M.V., Asanov M.A., Ponosenko A.V. Gene expression of proinflammatory cytokines in human coronary artery smooth muscle cells exposed to alkylating mutagen. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4): 158-166. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-158-166

## МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ КАК ОСНОВА ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЯ

А.А. Калининская<sup>1</sup>, А.В. Алехнович<sup>2</sup>, М.В. Кизеев<sup>1</sup>, А.В. Лазарев<sup>1</sup>, Л.А. Бальзамова<sup>3</sup>, А.А. Смирнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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; <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации, п. Новый, 1, Красногорск, Российская Федерация, 143420; <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099

### Основные положения

• Проведенный анализ показал, что в Амурской области более высокая смертность населения, чем в РФ; зарегистрирована более высокая общая заболеваемость, чем в ДФО и в РФ, при этом отмечены повышенные показатели в классе болезни органов пищеварения. Первичная заболеваемость детей и подростков выше, чем всего населения. Результаты исследования следует использовать на муниципальном, региональном и федеральном уровнях с целью разработки управленческих решений по здоровьесбережению населения, в первую очередь будущего поколения.

### Цель

Анализ медико-демографической ситуации и заболеваемости населения разных возрастных групп в Российской Федерации (РФ), Дальневосточном федеральном округе (ДФО) и Амурской области с целью разработки управленческих решений по здоровьесбережению населения на региональном уровне.

### Материалы и методы

Статистический, аналитический. Используются материалы официальной государственной статистики Минздрава РФ и Росстата.

### Результаты

Показатели смертности населения в Амурской области были выше, чем в ДФО и РФ, за все годы анализа (2016–2020 гг.) и составили в 2020 г. 16,2, 13,9 и 14,6 на 1 000 населения соответственно. В Амурской области в два раза выше, чем в РФ, смертность от травм, отравлений и некоторых других последствий внешних причин; от болезней органов пищеварения выше – в 1,6 раза, от болезней органов дыхания больше – в 1,5 раза. Смертность от COVID-19 в Амурской области составила 84,3‰, что ниже, чем в РФ (98,8‰). В Амурской области (2020 г.) зарегистрирован более высокий, чем в РФ (156 111,4) и ДФО (146 365,3), показатель общей заболеваемости (162 484,1 на 100 тыс. населения). Отмечена значительно более высокая заболеваемость в классе болезней органов пищеварения (16 871,3‰) – в сравнении с РФ (10 092,1) и ДФО (11 230,8). Впервые выявленная заболеваемость в Амурской области снизилась с 84 678,4‰ на 100 тыс. населения (2019 г.) до 80 294,8‰ (2020 г.), при этом в 2020 г. зарегистрировано 3 141,3‰ случая COVID-19, отмечен рост в 2,6 раза впервые выявленной заболеваемости пневмонией. Первичная заболеваемость болезнями системы кровообращения снизилась на 12,1% в результате ослабления диспансерной и профилактической работы в связи с пандемией. Частота выявленного COVID-19 в Амурской области в 2020 г. составила 3 141,3‰, в РФ – 3 384,5‰, в ДФО – 3394,9‰. Отмечены более высокие показатели первичной заболеваемости (2020 г.) детей – 166 656,9‰ на 100 тыс. соответствующего населения, чем подростков – 147 023,43‰, и значительно более высокие, чем всего населения, – 80 294,83‰.

### Заключение

Результаты исследования следует использовать руководителям органов управления регионального и федерального уровней для разработки управленческих решений по здоровьесбережению населения, в первую очередь будущего поколения.

**Ключевые слова** Медико-демографическая ситуация • Смертность • Заболеваемость • Пандемия COVID-19 • Возрастные группы • Административные образования

*Поступила в редакцию: 24.08.2022; поступила после доработки: 09.09.2022; принята к печати: 31.10.2022*

## MEDICAL AND DEMOGRAPHIC SITUATION IN THE AMUR REGION AS THE BASIS OF HEALTH PRESERVATION

A.A. Kalininskaya<sup>1</sup>, A.V. Alekhovich<sup>2</sup>, M.V. Kizeev<sup>1</sup>, A.V. Lazarev<sup>1</sup>, L.A. Balsamova<sup>3</sup>, A.A. Smirnov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific State Budgetary Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, 12-1, Vorontsovo Pole St., Moscow, Russian Federation, 105064; <sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of High Medical Technologies – A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 1, village Novy, Krasnogorsk, Russian Federation, 143420; <sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 89, Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

### Highlights

- The analysis revealed that the Amur region demonstrates higher mortality rates compared to the Russian Federation, and higher overall morbidity compared to the Far Eastern Federal District and the Russian Federation, in particular, diseases of the digestive system were noted significantly more often. Morbidity in children and adolescents is higher than in the general population. The results of the study should be used at the municipal, regional and federal levels in order to develop managerial decisions regarding the health of the population, especially the future generation.

<b>Aim</b>	To analyze medical and demographic situation and morbidity in the population of different age groups in the Russian Federation, the Far Eastern Federal District and the Amur Region in order to develop management decisions for the health protection of the population at the regional levels.
<b>Methods</b>	Statistical and analytical analysis were conducted. The reports of the Ministry of Health of the Russian Federation and Federal State Statistics Services were used as the material.
<b>Results</b>	The mortality rates in the population of the Amur Region are higher than in the Far Eastern Federal District and in the Russian Federation for all years of analysis (2016–2020) and have amounted to 16.2 in 2020; 13.9; 14.6 per 1000 population respectively. In the Amur Region, mortality from injuries, poisoning and some other consequences of external causes is 2 times higher than in the Russian Federation; from diseases of the digestive system 1.6 times higher, from diseases of the respiratory system 1.5 times higher. Mortality from COVID-19 in the Amur Region is 84.3‰, which is lower than in the Russian Federation (98.8). There is a higher rate of general morbidity in the Amur Region (2020, 162484.1 per 100 thousand population) compared to the Russian Federation (156111.4), and to the Far Eastern Federal District (146365.3), respectively. A significantly high incidence of diseases of the digestive system (16871.3‰), compared to the Russian Federation (10092.1), and the Far Eastern Federal District (11230.8) has been noted. The incidence of COVID-19 in the Amur Region have decreased from 84678.4 per 100 thousand population (2019) to 80294.8‰ (2020), while 3141.3‰ cases have been registered in 2020; a 2.6-fold increase in the incidence of pneumonia has been observed for the first time. At the same time, the primary incidence of circulatory system diseases has decreased by 12.1%, which is the result of lacking dispensary and preventive services associated with the pandemic. The frequency of COVID-19 in the Amur Region in 2020 is 3141.3‰, in the Russian Federation – 3384.5, in the Far Eastern Federal District – 3394.9, respectively. Higher rates of morbidity (2020) are noted in children – 166656.9 per 100 thousand of the corresponding population compared to the adolescents – 147023.43‰, which is significantly higher compared to the entire population – 80294.83‰.
<b>Conclusion</b>	The results of the study should be used by government representatives to develop managerial decisions regarding the health of the population, especially the future generation.
<b>Keywords</b>	Medical and demographic situation • Mortality • Morbidity • COVID-19 pandemic • Age groups • Administrative entities

*Received: 24.08.2022; received in revised form: 09.09.2022; accepted: 31.10.2022*

## Список сокращений

ДФО – Дальневосточный федеральный округ    РФ – Российская Федерация

### Введение

Улучшение медико-демографической ситуации, снижение смертности населения, увеличение рождаемости и ожидаемой продолжительности здоровой жизни – ключевые задачи нацпроекта «Демография» [1–4]. Официальная статистика за 2020 г. свидетельствует о превышении количества смертей над количеством рождений, т.е. отрицательном естественном приросте. Численность жителей Российской Федерации (РФ), по данным Росстата, к началу 2021 г. составила 146,2 млн человек. По сравнению с прошлым годом потери насчитывают 510,5 тыс. человек. За последние 15 лет население РФ существенно сократилось. В начале 1990-х гг. в нашей стране возникло специфическое явление, названное демографами «русский крест», при котором ежегодное число рождений оказалось меньше числа смертей [5–8]. Болезни системы кровообращения определяют около половины случаев инвалидности и смертей, занимая ведущие места в структуре общей заболеваемости и смертности взрослого населения [9, 10].

Географические, климатические, территориальные и национально-этнические особенности России обуславливают неравенство в оказании медицинской помощи населению. Так, Н.Ю. Зубарев (2019) и А.А. Калининская, Н.А. Баянова (2020) [11, 12] указывают на необходимость дифференцированного анализа показателей смертности в зависимости от причин с учетом административных региональных особенностей субъектов.

Дальневосточный федеральный округ (ДФО) – наиболее крупная и стратегически значимая для России часть Азиатско-Тихоокеанского региона. Начиная с 1992 г. на территории Дальнего Востока, как и в стране в целом, наметилась тенденция убыли населения катастрофическими темпами, что позволяет говорить о серьезном демографическом кризисе [13, 14]. Заместитель Министра здравоохранения РФ Наталья Хорова отметила высокий показатель смертности населения в Амурской области и указала на необходимость уделить большое внимание этому вопросу [15].

Всемирная организация здравоохранения в марте 2020 г. объявила пандемию новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которую в России стали регистрировать с 31.01.2020 г. Пандемия COVID-19 определила изменения в структуре заболеваемости и смертности населения РФ, в том числе по регионам [16, 7]. Несмотря на инфекционную угрозу, пандемия не только не ослабила, но обострила актуальность проблемы неинфекционных заболеваний: подтверждено, что факторы риска неинфекционных заболеваний являются одновременно факторами риска неблагоприятного исхода COVID-19 [17].

Решение стратегических задач выхода из демографического кризиса требует повышения эффективности использования резервов здравоохранения как на уровне управления системой в целом, так и на уровне регионов [18–22].

### Материалы и методы

Статистический, аналитический. Использованы материалы официальной государственной статистики Минздрава России и Росстата: «Естественное движение населения РФ за 2020 год» (статистический бюллетень), «Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Амурской области», сборник «Заболеваемость всего населения России» (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2021).

### Результаты

Пилотной территорией являлась Амурская область с численностью населения по данным на 2020 г. 790 тыс. человек, в том числе городского – 67,8%, сельского – 32,2% (табл. 1). За 6 лет анализа численность населения области снизилась, уменьшение отмечено в возрастной группе 18 лет и старше.

Рождаемость в Амурской области за годы анализа (2015–2020 гг.) снизилась с 13,2 до 9,4 на 1 000 населения (табл. 2). Анализ числа родившихся в Амурской области (2020 г.) по административным образованиям показал наиболее высокие показатели

**Таблица 1.** Численность населения Амурской области в динамике за 2015–2020 гг. (абс. цифры) [23]  
**Table 1.** The population of the Amur region in the period from 2015–2020 (abs. numbers) [23]

Возрастная группа / Age group	Годы анализа / Analyzed years						% к итогу / % to total	Изменение показателя 2015 г. к 2020 г., % / Change in 2015 indicator by 2020, %
	2015	2016	2017	2018	2019	2020		
0–14 лет / years old	148 499	152 791	154 049	154 144	152 831	150 616	19,0	101,4
15–17 лет / years old	23 826	24 414	24 547	25 648	26 963	28 086	3,6	117,9
Взрослое население (18 лет и старше) / Adult population (18 years and over)	628 136	628 484	623 156	57 7325	613 400	611 342	77,4	97,3
Всего / Total	809 873	805 689	801 752	798 424	793 194	790 044	100	97,6

в Константиновском районе (11,8 на 1 000 населения), Тамбовском районе (11,5‰), Ивановском районе (11,4‰), в Райчихинске (10,8‰) и Благовещенске (10,7‰).

Показатели смертности населения Амурской области были выше, чем в ДФО и РФ, за все годы анализа (2016–2020 гг.) (табл. 3). В 2016 г. показатель составлял 13,7 на 1 000 населения, в 2020 г. возрос до 16,2‰, в ДФО и РФ показатели смертности также увеличились: в ДФО с 12,5 до 13,9‰, в РФ с 12,9 до 14,6‰.

В административных образованиях Амурской области разница в показателях смертности составила 2,3 раза. Наибольший показатель отмечен в Шимановском районе – 26,8 на 1 000 населения, наимень-

ший в Благовещенском районе – 11,8‰ (табл. 4).

Число умерших по основным причинам смерти на 100 тыс. населения в РФ и Амурской области представлено в табл. 5. Наибольшие показатели определяют болезни системы кровообращения: в РФ – 640,8 на 100 тыс. населения, в Амурской области – 641,8‰. Новообразования на втором месте: в РФ – 202,0 на 100 тыс. населения, в Амурской области показатель выше (232,2). На третьем месте травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин: в РФ – 95,3‰, в Амурской области в 2 раза выше – 190,7‰. В Амурской области смертность от болезней органов пищеварения в 1,6 раза выше, чем в РФ, от болезней органов дыхания – в 1,5 раза. Показатель смертности от COVID-19

**Таблица 2.** Рождаемость в Амурской области в динамике за 2015–2020 гг. [23]

**Table 2.** Fertility rate in the Amur Region in the period from 2015–2020 [23]

Год / Year	Число родившихся, чел. (абс. цифры) / Number of births, people (abs. numbers)	Число родившихся на 1 000 населения / Births per 1 000 population
2015	21 498	13,176
2016	20 632	12,517
2017	18 867	11,345
2018	17 581	10,776
2019	15 837	9,686
2020	15 543	9,424

**Таблица 3.** Показатели смертности населения в РФ, ДФО и Амурской области на 1 000 населения [24]

**Table 3.** Mortality rates in the Russian Federation, the Far Eastern Federal District and in the Amur Region per 1000 population [24]

Территория / Territory	2016	2017	2018	2019	2020
Российская Федерация / The Russian Federation	12,9	12,4	12,5	12,3	14,6
Дальневосточный федеральный округ / Far Eastern Federal District	12,5	11,8	12,0	12,2	13,9
Амурская область / Amur region	13,7	13,4	13,3	14,0	16,2

**Таблица 4.** Смертность населения по административным образованиям в Амурской области в 2020 г. (на 1 000 населения) [23]

**Table 4.** Mortality rate by administrative entity in the Amur Region in 2020 (per 1000 population) [23]

Административное образование / Administrative entity	Смертность на 1 000 населения / Mortality per 1000 population	Ранг / Rank
Благовещенский район / Blagoveshchensky district	11,8	1
г. Благовещенск / Blagoveshchensk	12,2	2
г. Тында / Tynda	12,7	3
Октябрьский район / Oktyabrsky District	13,1	4
Селемджинский район / Selemzhinsky district	13,3	5
Архаринский район / Arkharinsky district	20,1	24
Завитинский район / Zavitsinsky district	21,2	25
пгт Прогресс / urban-type settlement Progress	22,7	26
г. Райчихинск / Raichikhinsk	24,1	27
Шимановский район / Shimanovsky district	26,8	28

**Таблица 5.** Число умерших по причинам смерти в 2020 г. на 100 тыс. населения [23, 24]

**Table 5.** The number of deaths due to causes of death in 2020 per 100 thousand population [23, 24]

Причина смерти / Cause of death	Российская Федерация / Russian Federation	Амурская область / Amur region	Соотношение показателей РФ/Амурская область / RF/Amur region indicators ratio
Болезни системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	640,8	641,8	1,0
Новообразования / Neoplasms	202,0	232,2	1,15
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин / Injury, poisoning and other consequences of external causes	95,3	190,7	2,0
Болезни органов пищеварения / Diseases of the digestive system	73,3	114,6	1,56
Болезни органов дыхания / Respiratory diseases	65,9	96,7	1,47
Коронавирусная инфекция (COVID-19) / Coronavirus (COVID-19)	98,8	84,3	0,85

в Амурской области составил 84,3 на 100 тыс. населения – в сравнении с 98,8‰ в РФ.

Проведенный анализ показал, что показатели смертности (2020 г.) сельского населения Амурской области от болезней системы кровообращения выше, чем городского (682,6 и 622,4 на 100 тыс. соответствующего населения) (табл. 6). Смертность сельских жителей от болезней органов пищеварения почти не отличалась от городского показателя

(115,8 и 114,1 на 100 тыс. соответствующего населения). При этом смертность от COVID-19 среди сельского населения значительно ниже (66,8‰), чем среди городского (92,7‰).

В процессе исследования проведен анализ общей заболеваемости населения в РФ, ДФО и Амурской области (табл. 7). Показатель общей заболеваемости в РФ в 2020 г. составил 156 111,4 на 100 тыс. населения, в ДФО – 146 365,3, в Амурской области

**Таблица 6.** Число умерших по некоторым причинам смерти в 2020 г., Амурская область [23]  
**Table 6.** The number of deaths from some causes of death in the Amur region in 2020 [23]

Причина смерти / Cause of death	Городское население / Urban population		Сельское население / Rural population		Всего населения / Total population	
	число умерших (абс.) / number of deaths (abs.)	число умерших на 100 тыс. населения / the number of deaths per 100,000 us	число умерших (абс.) / number of deaths (abs.)	число умерших на 100 тыс. населения / the number of deaths per 100,000 us	число умерших (абс.) / number of deaths (abs.)	число умерших на 100 тыс. населения / the number of deaths per 100,000 us
Болезни системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	3 316	622,4	1 728	682,6	5 044	641,8
Болезни органов пищеварения / Diseases of the digestive system	608	114,1	293	115,8	901	114,7
Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 / Coronavirus infection caused by COVID-19	494	92,7	169	66,8	663	84,3

**Таблица 7.** Частота общей заболеваемости населения в РФ, ДФО и Амурской области по классам болезней (МКБ-10) на 100 тыс. населения в 2020 г. [25]

**Table 7.** Frequency of general morbidity in the population of the Russian Federation, the Far Eastern Federal District, the Amur Region, by classes of diseases, 2020 (ICD-10) (per 100,000 population) [25]

Класс болезней / Class of diseases	Код МКБ-10 / ICD code -10	РФ / RF	ДФО / FEFD	Амурская область / Amur region
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни / Some infectious and parasitic diseases	A00-B99	3 555,6	4 088,5	3 602,6
Новообразования / Neoplasms	C00-D48	4 860,2	4 184,2	4 310,9
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Diseases of the blood, blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism	D50-D89	1 100,7	1 000,0	1 098,2
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ / Diseases of the endocrine system, eating disorders and metabolic disorders	E00-E90	8 226,0	6 602,2	8 715,5
Психические расстройства и расстройства поведения / Mental and behavioral disorders	F00-F99	3 783,3	4 595,7	4 563,2
Болезни нервной системы / Diseases of the nervous system	G00-G99	5 141,2	4 361,3	5 051,4
Болезни глаза и его придаточного аппарата / Diseases of the eye and its adnexa	H00-H59	8 699,8	8 087,9	1 0485,5
Болезни уха и сосцевидного отростка / Diseases of the ear and mastoid process	H60-H95	3 095,2	2 737,8	3 513,3
Болезни системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	I00-I99	24 137,1	19 713,5	25 980,7
Болезни органов дыхания / Diseases of the respiratory system	J00-J99	41 780,5	41 184,8	41 817,5
Болезни органов пищеварения / Diseases of the digestive system	K00-K93	10 092,1	11 230,8	16 871,3
Болезни кожи и подкожной клетчатки / Diseases of the skin and subcutaneous tissue	L00-L99	4 907,1	4 538,3	4 741,8
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани / Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	M00-M99	11 830,1	9 648,4	10 137,8
Болезни мочеполовой системы / Diseases of the genitourinary system	N00-N99	10 281,6	8 900,2	7 454,0
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин / Injuries, poisoning and some other consequences of exposure to external causes	S00-T98	8 116,7	8 568,5	8 180,3
Всего / Total	A01-T98	156 111,4	146 365,3	162 484,1

более высокая заболеваемость – 162 484,1‰. Во всех анализируемых территориях наиболее высокие показатели отмечены в классе болезней органов дыхания: в РФ – 41 780,5‰, в ДФО – 41 184,8‰, в Амурской области – 41 817,5‰. Класс болезней системы кровообращения занял второе ранговое место по частоте общей заболеваемости во всех анализируемых территориях: в РФ показатель составил 24 137,1‰, в ДФО – 19 713,5‰, в Амурской области выше – 25 980,7‰.

Следует отметить значительно более высокий показатель заболеваемости болезнями органов пищеварения в Амурской области – 16 871,3‰, в РФ – 10 092,1, в ДФО – 112 30,8‰.

Анализ впервые выявленной заболеваемости в Амурской области в 2019 и 2020 гг. (когда впервые началась регистрация COVID-19) показал снижение с 84 678,4 на 100 тыс. населения (2019 г.) до 80 294,8‰ (2020 г.), при этом в 2020 г. зарегистрировано 3 141,3‰ случаев выявленного COVID-19 (табл. 8).

По частоте впервые выявленной заболеваемости у населения Амурской области (в 2019 и 2020 гг.) первое место занимал класс болезней органов дыхания, на втором месте травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин, на третьем болезни органов пищеварения, на четвертом – болезни кожи и подкожной клетчатки. За истекший год впервые выявленная заболеваемость в области снизилась почти по всем классам болезней кроме класса врожденных аномалий (пороки развития), деформаций и хромосомных нарушений.

Следует отметить рост впервые выявленной заболеваемости населения Амурской области пневмонией с 679,4 до 1 798,8 на 100 тыс. населения (в 2,6 раза). Первичная заболеваемость болезнями системы кровообращения снизилась на 12,1% вследствие ослабления диспансерной и профилактической работы в связи с COVID-19. Частота выявленного COVID-19 в области в 2020 г. составила 3 141,3‰.

**Таблица 8.** Сравнительная частота первичной заболеваемости населения Амурской области в 2019 и 2020 гг. по классам болезней (МКБ-10) на 100 тыс. населения [26]  
**Table 8.** Comparative frequency of primary morbidity in the population of the Amur Region in 2019 and 2020, by classes of diseases (ICD-10), (per 100,000 population) [26]

Класс болезней / Class of diseases	Код МКБ-10 / ICD code-10	2019	2020	Прирост, % / Growth, %
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни / Some infectious and parasitic diseases	A00-B99	3 041,9	2 083,9	-31,5
Новообразования / Neoplasms	C00-D48	960,4	847,0	-11,8
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Diseases of the blood, blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism	D50-D89	429,4	292,1	-32,0
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ / Diseases of the endocrine system, eating disorders and metabolic disorders	E00-E90	1 344,3	920,2	-31,5
Психические расстройства и расстройства поведения / Mental and behavioral disorders	F00-F99	322,3	266,9	-17,2
Болезни нервной системы / Diseases of the nervous system	G00-G99	1 469,8	1 276,6	-13,1
Болезни глаза и его придаточного аппарата / Diseases of the eye and its adnexa	H00-H59	3 659,2	2 775,4	-24,2
Болезни уха и сосцевидного отростка / Diseases of the ear and mastoid process	H60-H95	2 912,4	2 396,6	-17,7
Болезни системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	I00-I99	2 363,3	2 076,5	-12,1
Болезни органов дыхания / Diseases of the respiratory system	J00-J99	3 8376,7	3 7935,4	-1,1
Болезни органов пищеварения / Diseases of the digestive system	K00-K93	8 211,5	8 172,1	-0,5
Болезни кожи и подкожной клетчатки / Diseases of the skin and subcutaneous tissue	L00-L99	4 253,7	3 497,5	-17,8
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани / Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	M00-M99	2 906,6	2 165,4	-25,5
Болезни мочеполовой системы / Diseases of the genitourinary system	N00-N99	3 325,3	2 668,1	-19,8
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин / Injuries, poisoning and some other consequences of exposure to external causes	S00-T98	9 391,1	8 180,1	-12,9
Итого / Total		84 678,4	77 153,5	-8,9
COVID-19		–	3 141,3	100
Всего / Total		84678,4	80294,8	-5,2

В табл. 9 приведены показатели выявленного COVID-19 в федеральных округах РФ (2020 г.). В РФ показатель составил 3 384,5 на 100 тыс. населения, в ДФО – 3 394,9‰, в Амурской области показатель ниже – 3 141,3‰.

В процессе исследования проведен анализ впервые выявленной заболеваемости населения Амурской области в зависимости от возрастных групп: все население, дети в возрасте 0–14 лет, подростки (15–17 лет), взрослое население (с 18 лет и старше), население старше трудоспособного возраста.

Анализ первичной заболеваемости всего населения Амурской области по возрастным группам в динамике за 2015–2020 гг. представлен в табл. 10. За 6 лет анализа первичная заболеваемость всего населения Амурской области снизилась, уменьшение отмечено в возрастных группах детей и подростков, при этом у взрослого населения и лиц старше трудоспособного возраста показатели возросли.

Отмечены более высокие значения первичной заболеваемости (2020 г.) у детей, 166 656,9 на 100 тыс. соответствующего населения, в сравнении с подростками (147 023,4‰), и значительно более высокие, чем у всего населения (80 294,8‰).

## Обсуждение

Климатогеографические характеристики России определяют региональные особенности заболеваемости и смертности населения. Территориальные особенности ДФО формируют его медико-демографические показатели и здоровье населения. Высокие показатели смертности населения Амурской области определили выбор этого региона пилотным. За 5 лет анализа смертность населения Амурской области увеличилась с 13,7‰ (2016 г.) до 16,2‰ (2020 г.), в РФ показатель в 2020 г. составил 14,6‰.

В связи с пандемией в 2020 г. в Амурской области снизилась первичная заболеваемость почти во всех классах болезней, при этом отмечен рост заболеваемости пневмонией в 2,6 раза. Частота регистрации COVID-19 в 2020 г. в Амурской области составила 3 141,3‰ (в РФ – 3 384,5, в ДФО – 3 394,9). Пандемия определила и рост смертности во всех субъектах РФ. Результатом пандемии стало снижение профилактической и диспансерной работы с населением, требующее создания управленческих решений, направленных на профилактику коронавируса.

В Амурской области выявлены высокие показатели общей заболеваемости болезнями органов

**Таблица 9.** Ранжирование заболеваемости населения COVID-19 по федеральным округам РФ (на 100 тыс. соответствующего населения) в 2020 г. [26]

**Table 9.** Ranking of the incidence of COVID-19 in the population by the Federal Districts of the Russian Federation (per 100 thousand of the corresponding population) in 2020 [26]

Субъект РФ / Subjects of the Federation	Зарегистрировано заболеваний COVID-19 / COVID-19 cases registered	Ранг / Rank
Центральный федеральный округ / Central Federal District	4 467,4	1
Уральский федеральный округ / Ural federal district	4 322	2
Северо-Западный федеральный округ / Northwestern Federal District	4 299,7	3
Дальневосточный федеральный округ / Far Eastern Federal District	3 394,9	4
<b>Российская Федерация / the Russian Federation</b>	<b>3 384,5</b>	<b>5</b>
<b>Амурская область / Amur region</b>	<b>3 141,3</b>	<b>6</b>
Сибирский федеральный округ / Siberian Federal District	2 952,8	7
Приволжский федеральный округ / Volga Federal District	2 516,5	8
Северо-Кавказский федеральный округ / North Caucasian Federal District	2 355,7	9
Южный федеральный округ / Southern Federal District	1 836,2	10

**Таблица 10.** Впервые выявленная заболеваемость населения Амурской области (за 2015–2020 гг.) на 100 тыс. населения соответствующего возраста [26]

**Table 10.** Morbidity in the population of the Amur Region (2015-2020) per 100 thousand of the population of the corresponding age revealed for the first time [26]

Возрастная группа / Age group	Год анализа / Analyzed years					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
От 0 до 14 лет / 0–14 years old	200 481,9	199 399,0	203 693,0	199 013,3	201 424,4	166 656,9
От 15 до 17 лет / 15–17 years old	158 749,1	155 805,6	147 957,0	165 467,1	161 662,3	147 023,4
Население старше трудоспособного возраста / Population over working age	49 744,9	50 625,1	49 642,6	51 523,2	50 391,3	58 377,5
Взрослое население / Adult population	53 016,1	52 408,2	52 791,1	52 370,0	51 989,2	55 952,2
Всего / Total	83 919,0	83 919,0	8 499,1	85 011,3	84 510,2	80 294,8

пищеварения, что требует углубленного анализа причин этой патологии. В области отмечены высокие показатели травматизма, вследствие чего могло бы быть эффективным целевое финансирование в рамках нацпроекта «Демография».

Определена высокая заболеваемость детей и подростков Амурской области, что требует активизации профилактической работы с этим возрастным контингентом. Необходимы разработка федеральных, республиканских и территориальных программ профилактической работы с населением, внедрение новых организационных форм работы, в первую очередь с детьми и подростками. Следует усилить меры по формированию у граждан мотивации к здоровому образу жизни, а также усовершенствовать Программу модернизации здравоохранения Амурской области, нацеленную на здоровьесбережение будущего поколения.

### Заключение

Рост смертности населения России за прошедший год обусловлен не столько COVID-19, сколько общими социально-экономическими проблемами, а также вынужденной переориентацией меди-

цинской помощи населению на пандемию. В этих условиях руководителям органов и учреждений здравоохранения следует направить усилия на реализацию мероприятий нацпроекта «Демография», принятому еще до начала пандемии. Достижение стратегических задач национального проекта «Демография» возможно только при использовании всех имеющихся резервов как на уровне системы здравоохранения в целом, так и на региональном уровне.

### Конфликт интересов

А.А. Калининская заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Кизеев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Лазарев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Алехнович заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.А. Бальзамова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Смирнов 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; **ORCID** 0000-0002-7142-5503

*Кизеев Михаил Владимирович*, кандидат медицинских наук научный сотрудник отделения медико-социальных проблем федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0297-8372

*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

*Алехнович Александр Владимирович*, доктор медицинских наук, профессор заместитель начальника по исследовательской и научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневецкого» Министерства обороны Российской Федерации, Красногорск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8942-2984

*Бальзамова Лидия Алексеевна*, кандидат медицинских наук доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9526-0416

### Author Information Form

*Kalininskaya Alefina A.*, PhD, Professor, Chief Researcher at the Department of Public Health Research, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7142-5503

*Kizeev Mikhail V.*, PhD, Researcher at the Department of Medical and Social Issues, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0297-8372

*Lazarev Andrey V.*, PhD, Researcher at the Federal State Budgetary Scientific Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6574-7875

*Alexander Vladimirovich A.*, PhD, Professor, Deputy Director for Research and Science, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for High Medical Technologies - Third Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8942-2984

*Balzarova Lidiya A.*, PhD, Associate Professor at the Department of Public Health and Public Healthcare, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9526-0416

Смирнов Алексей Александрович, лаборант-исследователь отдела исследований общественного здоровья федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-0275-2893

Smirnov Alexey A., Research Assistant at the Department of Public Health Research, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, Moscow, Russian Federation; ORCID 0000-0002-0275-2893

#### 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.

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

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

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

*БЛА* – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

#### 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

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

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

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

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

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шляфер С.И. Современная демографическая ситуация по старению населения. Главврач. 2013; 1: 39-46.
- Насибов В.М.О. Оценка промежуточных результатов реализации национального проекта «демография» в России. Студенческий вестник. 2020; 45-5 (143): 74-75.
- Иванова А.Е., Семенова В.Г., Сабгайда Т.П. Резервы снижения смертности в России, обусловленные эффективностью здравоохранения. Вестник Российской академии наук. 2021; 91 (9): 865-878. doi: 10.31857/S086958732109005X
- Демография и глобальные вызовы. Материалы Международного демографического форума: под ред. Яковенко Н.В. Воронеж: Цифровая полиграфия; 2021. doi: 10.12731/978-5-907283-71-8
- Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года. Режим доступа: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&firstDoc=1&lastDoc=1&nd=1021117162> (дата обращения 13.02.2021)
- Национальные проекты. Демография. Режим доступа: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography> (дата обращения 13.02.2021)
- Груздева О.А. Об особенностях демографической политики в России в условиях пандемии. Актуальные проблемы и перспективы развития экономики: российский и зарубежный опыт. 2021; 1(33); 12-16.
- Федеральная служба государственной статистики РФ. Официальный сайт. Режим доступа: <http://www.gks.ru> (дата обращения 11.02.2021)
- Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизированных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006-2016 гг. Профилактическая медицина. 2018; 21 (4): 4-12. doi: 10.17116/profmed20182144
- Лазарев А.В., Калининская А.А., Васильева Т.П. Организационные резервы сбережения здоровья населения от болезней системы кровообращения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; 28 (5): 762-765. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-s1-762-765
- Зубарев Н.Ю. Особенности изучения процесса смертности и его динамики в Российской Федерации. Экономика и управление: проблемы, решения. 2019; 5 (3): 27-31.
- Калининская А.А., Баянова Н.А. Научное обоснование оценки территориальной доступности первичной врачебной медико-санитарной помощи сельскому населению. Казанский медицинский журнал. 2020; 101 (6): 890-896 doi: 10.17816/KMJ2020-890
- Томских А.А. Демография и кадры – Ключевые проблемы Дальнего Востока и Забайкалья. Вестник Забайкальского государственного университета. 2020; 26 (7): 140-147. doi: 10.21209/2227-9245-2020-26-7-140-147.
- Цэрэн Г., Костина Е.Ю., Орлова Н.А. Социально-экономическое развитие дальневосточных территорий России через призму демографических характеристик. Азимут научных исследований. 2021; 10, 3(36): 25-28. doi: 10.26140/anic-2021-1003-0004
- ТАСС [Интернет]. Режим доступа: <https://tass.ru/obschestvo/10709937> (дата обращения 16.02.2021)
- Есипов А.В., Алехнович А.В., Абушинов В.В. COVID-19: первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор). Госпитальная медицина: наука и практика. 2020; 1 (1): 5-8
- Салагай О.О., Сошкина К.В., Летникова Л.И., Стародубов В.И., Драпкина О.М., Хальфин Р.А., Кобякова О.С., Хабриев Р.У. Общественное здоровье в «год коронавируса». Общественное здоровье. 2021; 1(1): 7-18. doi:10.21045/2782-1676-2021-1-1-7-18
- Мурашко М.А., Панин А.И. Резервы снижения смертности и увеличения продолжительности жизни (по материалам конференции «Медицина и качество – 2018»). Вестник Росздравнадзора. 2019; 1: 5-24
- Иванова А.Е. Прогноз смертности в России исходя из контроля за основными социальными детерминантами. Социальные аспекты здоровья населения. 2020; 66 (6): 6. doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-6-6
- Калининская А.А., Лазарев А.В., Васильева Т.П., Кизеев М.В., Рассоха Д.В. Медико-социальная характеристика и оценка качества жизни пациентов с заболеваниями системы кровообращения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021; 29 (3): 456-461. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-3-456-461
- Шляфер С.И. Основные показатели работы центров социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов

в России. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019; 27(6): 1053-1057. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-1053-1057

22. Кантемирова М.А., Аликова З.Р. Цифровая экономика: развитие процессов цифровизации медицины в регионе. Вестник Северо-Осетинского государственного университета имени К.Л. Хетагурова. 2019; 1: 92-95. doi: 10.29025/1994-7720-2019-1-92-95

23. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Амурской области. Режим доступа:

[https://amurstat.gks.ru/storage/mediabank/tfUgKfcx/07\\_1\\_64.htm](https://amurstat.gks.ru/storage/mediabank/tfUgKfcx/07_1_64.htm) (та обращения 24.04.2020).

24. Естественное движение населения Российской Федерации за 2020 год. Статистический бюллетень. Москва; 2021.

25. Заболеваемость всего населения России в 2020 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2021.

26. Заболеваемость всего населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.:ЦНИИОИЗ Минздрава России;2020

## REFERENCES

1. Shlyafar S.I. The current demographic situation on the aging of the population. Chief physician. 2013; 1: 39-46. (In Russian)

2. Nasibov V.M.O. Assessment of intermediate results of the implementation of the national project "demography" in Russia. Student bulletin. 2020; 45-5 (143): 74-75. (In Russian)

3. Ivanova A.E., Semenova V.G., Sabgayda T.P. Reserves for reducing mortality in Russia, due to the effectiveness of health care. Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2021; 91 (9): 865-878. (In Russian) doi: 10.31857/S086958732109005X

4. Demography and Global Challenges. Materials International Demographic Forum. Voronezh: Digital printing; 2021. (In Russian) doi: 10.12731/978-5-907283-71-8

5. Concept of the demographic policy of the Russian Federation for the period up to 2025. Available at: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&firstDoc=1&lastDoc=1&nd=102117162> (accessed 13.02.2021) (In Russian)

6. National projects. Demography. Available at: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography> (accessed 13.02.2021) (In Russian)

7. Gruzdeva O.A. On the features of demographic policy in Russia in the context of a pandemic. Actual problems and prospects of economic development: Russian and foreign experience. 2021; 1 (33); 12-16. (In Russian)

8. gks.ru [Internet]. Federal State Statistics Service of the Russian Federation. Available at: <http://www.gks.ru> (accessed 11.02.2021) (In Russian)

9. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Boytsov S.A. Comparison of Russian regions by the level of standardized mortality rates from all causes and diseases of the circulatory system in 2006-2016. Preventive medicine. 2018; 21 (4): 4-12. (In Russian) doi: 10.17116 / profmed20182144

10. Lazarev A.V., Kalininskaya A.A., Vasilyeva T.P. Organizational reserves of saving the health of the population from diseases of the circulatory system. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2020; 28 (5): 762-765. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-s1-762-765 (In Russian)

11. Zubarev N.Yu. Features of the study of the mortality process and its dynamics in the Russian Federation. Economics and Management: Problems, Solutions. 2019; 5 (3): 27-31. (In Russian)

12. Kalininskaya A.A., Bayanova N.A. Scientific substantiation of the assessment of the territorial availability of primary medical health care to the rural population Kazan medical journal. 2020; 101 (6): 890-896. (In Russian) doi: 10.17816/KMJ2020-890

13. Tomskikh A.A. Demography and personnel - Key problems of the Far East and Transbaikalia. Bulletin of the Trans-Baikal State University. 2020; 26 (7): 140-147. (In Russian) doi: 10.21209 / 2227-9245-2020-26-7-140-147

14. Tseren G., Kostina E.Yu., Orlova N.A. Socio-economic development of the Far Eastern territories of Russia through the prism of demographic characteristics. Azimuth of scientific research. 2021; 10, 3 (36): 25-28. doi: 10.26140/anie-2021-1003-0004 (In Russian)

15. TASS [Internet]. Available at: <https://tass.ru/obshchestvo/10709937> (accessed 16.02. 2021) (In Russian)

16. Esipov A.V., Alekhnovich A.V., Abushinov V.V. COVID-19: the first experience in providing medical care and possible solutions to problematic issues (review). Hospital medicine: science and practice. - 2020; 1 (1): 5-8 (In Russian)

17. Salagay O.O., Soshkina K.V., Letnikova L.I., Starodubov V.I., Drapkina O.M., Khalfin R.A., Kobayakova O.S., Khabriev R.U. Public health in the "year of the coronavirus". Public health. 2021; 1 (1): 7-18. doi:10.21045/2782-1676-2021-1-1-7-18 (In Russian)

18. Murashko M.A., Panin A.I. Reserves for reducing mortality and increasing life expectancy (based on the materials of the conference "Medicine and Quality - 2018"). Bulletin of Roszdravnadzor. - 2019; 1: 5-24. (In Russian)

19. Ivanova A.E. Mortality forecast in Russia based on control over the main social determinants. Social aspects of population health. 2020; 66 (6): 6. doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-6-6 (In Russian)

20. Kalininskaya A.A., Lazarev A.V., Vasilyeva T.P., Kizeev M.V., Rassokha D.V. Medical and social characteristics and assessment of the quality of life of patients with diseases of the circulatory system. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2021; 29 (3): 456-461. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-3-456-461 (In Russian)

21. Shlyafar S.I. The main indicators of the work of social service centers for elderly citizens and disabled people in Russia. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2019; 27 (6): 1053-1057. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-1053-1057 (In Russian)

22. Kantemirova M.A., Alikova Z.R. Digital economy: development of digitalization of medicine in the region. Bulletin of the North Ossetian State University named after K.L. Khetagurov. 2019; 1: 92-95. doi: 10.29025/1994-7720-2019-1-92-95 (In Russian)

23. Territorial body of the Federal State Statistics Service for the Amur Region Available at: [https://amurstat.gks.ru/storage/mediabank/tfUgKfcx/07\\_1\\_64.htm](https://amurstat.gks.ru/storage/mediabank/tfUgKfcx/07_1_64.htm) (accessed 04.24.2020) (In Russian)

24. Natural movement of the population of the Russian Federation for 2020. Statistical Bulletin. Moscow; 2021. (In Russian)

25. The incidence of the entire population of Russia. – Moscow: TsNIIOIZ of the Ministry of Health of Russia; 2021. (In Russian)

26. The incidence of the entire population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. Moscow: TsNIIOIZ of the Ministry of Health of Russia; 2020. (In Russian)

**Для цитирования:** Калининская А.А., Алехнович А.В., Кизеев М.В., Лазарев А.В., Бальзамова Л.А., Смирнов А.А. Медико-демографическая ситуация в Амурской области как основа здоровьесбережения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4): 167-176. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-167-176

**To cite:** Kalininskaya A.A., Alekhnovich A.V., Kizeev M.V., Lazarev A.V., Balsamova L.A., Smirnov A.A. Medical and demographic situation in the Amur region as the basis of health preservation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4): 167-176. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-167-176

УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-177-183

ONLINE

## ОБОСНОВАНИЕ ЗАЩИТЫ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ НА КЛИНИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

А.А. Ивкин<sup>1</sup>, Е.В. Григорьев<sup>1</sup>, А.В. Моргун<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

### Основные положения

- В статье описана актуальность изучения повреждения головного мозга при коррекции врожденных пороков сердца у детей и способы церебропротекции с помощью экспериментов с моделью нейроваскулярной единицы.

### Резюме

В данной работе проанализирована актуальность изучения повреждения головного мозга при коррекции врожденных пороков сердца у детей. Дана краткая характеристика механизмов церебрального повреждения и способов его профилактики с описанием клинического случая применения таких методик. Кроме того, представлена концепция экспериментов *in vitro* на модели нейроваскулярной единицы и оценено преимущество таких исследований. Описаны протокол формирования используемой модели и дальнейшей работы с ней, а также перспективы ее применения для изучения интраоперационного влияния гипоксии и системного воспалительного ответа на головной мозг пациента.

### Ключевые слова

Дети • Нейроваскулярная единица • Искусственное кровообращение • Кардиохирургия

Поступила в редакцию: 23.11.2022; поступила после доработки: 01.12.2022; принята к печати: 12.12.2022

## SUBSTANTIATION OF NEUROVASCULAR UNIT PROTECTION IN THE CLINICAL MODEL OF CARDIOPULMONARY BYPASS

A.A. Ivkin<sup>1</sup>, E.V. Grigoriev<sup>1</sup>, A.V. Morgun<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

### Highlights

- The article presents data on brain injury in surgical management of congenital heart disease in children and cerebral protection using neurovascular unit model.

### Abstract

This analytical review presents data on brain injury in surgical management of congenital heart disease. A brief description of mechanisms of brain injury and methods of its prevention are given, moreover, a clinical case applying such techniques is given. The neurovascular unit *in vitro* model and its advantages are presented. The protocol for modelling, the further application of the model, and the prospects of using it for studying intraoperative hypoxia and systemic inflammatory response on the patient's brain are described.

### Keywords

Children • Neurovascular unit • Cardiopulmonary bypass • Cardiac surgery

Received: 23.11.2022; received in revised form: 01.12.2022; accepted: 12.12.2022

Для корреспонденции: Артём Александрович Ивкин, ivkiaa@kemcardio.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Artem A. Ivkin, ivkiaa@kemcardio.ru; address: 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

## Список сокращений

ВПС – врожденные пороки сердца	ПОД – послеоперационный делирий
ИК – искусственное кровообращение	СВО – системный воспалительный ответ
НВЕ – нейроваскулярная единица	

## Введение

Количество проводимых в мире кардиохирургических операций как взрослым, так и детям возрастает ежегодно, вместе с этим увеличивается и актуальность изучения их влияния на головной мозг пациентов. Сердечно-сосудистые вмешательства лидируют по количеству послеоперационных церебральных осложнений, особенно велика частота когнитивных нарушений. Например, в исследовании с участием пациентов с рождения и до 21 года, которым была выполнена хирургическая коррекция врожденных пороков сердца (ВПС), частота развития послеоперационного делирия (ПОД) составила 49%. Однако описанное исследование не лишено недостатков – в частности в него были включены дети с оценкой по RACHS (шкала оценки тяжести и риска коррекции ВПС) от 1 до 6. Другими словами, оценка ПОД у детей проведена без учета индивидуальных особенностей гемодинамики, что в конечном итоге с большой долей вероятности повлияло на результат, но нисколько не умаляет значимости данного исследования [1]. Подобные данные независимо получены и в ином исследовании такой когорты пациентов, согласно которому уровень делирия составил 57% [2]. Таким образом, в мировой литературе не представлены данные об оценке детей с ранжированием по типам ВПС и их коррекциям, что свидетельствует о перспективности изучения данного вопроса. Наша исследовательская группа также занимается анализом ПОД у детей и провела исследование, результаты которого показали частоту встречаемости делирия после коррекции септальных дефектов в условиях искусственного кровообращения (ИК) 22,5% [3]. Главным недостатком исследования стало малое количество включенных больных, что подчеркивает необходимость дальнейшей работы в данном направлении.

ПОД – форма когнитивного дефицита, в отличие от послеоперационных нейрокогнитивных нарушений поддающаяся диагностике, однако имеющая определенный уровень повреждения головного мозга, выявить который сложно, особенно в ближайшем послеоперационном периоде. По этой причине определение наличия и объема церебрального повреждения является важным вектором в исследованиях, посвященных операциям у детей. Тем более что головной мозг ребенка, особенно первого года жизни, имеет большое количество особенностей: в нем происходит активный процесс дифференцировки нейронов и синаптогенеза, активный

рост глиальных клеток и миелинизация, он обладает высокой гидрофильностью и скоростью метаболизма [4–6]. Все это делает его уязвимым к любым патологическим факторам, чем и обусловлена такая высокая частота послеоперационных когнитивных расстройств. Имеет немаловажное значение и то, что до сих пор остается неизученным вопрос влияния повреждения и дисфункции мозга в детском возрасте на дальнейшее развитие ребенка. При этом лишь единичные исследования доказывают снижение когнитивных способностей у детей через год после сердечно-сосудистого вмешательства [7].

В головном мозге взаимодействует несколько типов клеток – нейроны и окружающие их астроциты, а также микрососуды. Данный комплекс называется нейроваскулярной единицей (НВЕ) и вместе со специальными транспортными системами образует гематоэнцефалический барьер. Церебральное повреждение приводит к активации микроглии и астроцитов и последовательной продукции воспалительных медиаторов в головном мозге [8]. Медиаторы вызывают повреждение гематоэнцефалического барьера и в дальнейшем стимулируют клеточную гибель и глиоз [9]. Кроме того, через поврежденный барьер оказывают влияние и системные цитокины [10], избыток которых характерен для любой кардиохирургической операции. Нарушения ионного или кислотно-основного баланса, действие анестетиков или влияние сдвигов гемодинамики – все это способно деструктивно воздействовать на организм пациента как самостоятельно, так и иницируя системный воспалительный ответ (СВО), источник системных цитокинов [11]. И такое влияние данные факторы могут оказывать при любом оперативном вмешательстве, однако кардиохирургические операции отличаются применением в большинстве случаев ИК, которое само по себе предполагает контакт крови больного с экстракорпоральным контуром и воздушной средой, нефизиологичный ламинарный поток крови и воздействие роликовых насосов на форменные элементы крови. В сочетании с большой длительностью, объемом вмешательства и другими факторами анестезии операции такого типа включают повышенный риск СВО [12, 13]. Нельзя забывать и об увеличенной предрасположенности детей, особенно первого года жизни и с массой тела менее 10 кг, к развитию СВО, что объясняется их физиологическими особенностями [14, 15]. С учетом этого необходимо использовать все возможности

для снижения риска СВО. Одной из них является ограничение трансфузии в периоперационном периоде в результате инициации компонентами донорской крови СВО [16].

В данной статье представлен клинический случай отказа от трансфузии как варианта редуцирования системного воспалительного ответа. Продемонстрированы безопасность и эффективность такого подхода у ребенка весом 7,7 кг.

### Клиническое наблюдение

Доношенный ребенок, без перинатальной патологии, вес при рождении – 3 350 г, рост – 54 см. По данным клинического наблюдения отмечены признаки септального дефекта сердца. По результатам эхокардиографии определен диагноз «дефект межпредсердной перегородки вторичного типа» и назначена консервативная терапия в виде ингибитора АПФ и диуретика спиронолактона с дальнейшим контролем эхокардиографии.

В возрасте года и двух месяцев пациентка поступила в кардиохирургическое отделение № 2 НИИ КПССЗ для уточнения анатомии ВПС и определения сроков оперативного лечения. При поступлении ребенка мамой предъявлены жалобы на одышку при физической нагрузке и быструю утомляемость. По данным эхокардиографии выявлен дефект межпредсердной перегородки вторичного типа размером 18 мм, соотношение Qp/Qs составляло 2,7/1. При дальнейшем обследовании сформулирован окончательный диагноз: дефект межпредсердной перегородки вторичного типа. Дефект межжелудочковой перегородки мышечный. Хроническая сердечная недостаточность 1б. Функциональный класс 2. Рекомендации по консервативной терапии остались прежние. Рентгенэндоваскулярное закрытие дефекта не представлялось возможным ввиду отсутствия у него четко выраженных краев. С учетом наличия показаний принято решение о торакалотомической операции в условиях ИК. Рост пациентки составлял 71 см, масса тела – 7,7 кг. На 7-е сутки после госпитализации выполнена оперативная коррекция ВПС.

После поступления пациентки в операционную под местной анестезией проведена катетеризация периферической вены. Индукция анестезии осуществлена посредством внутривенного введения пропофола в дозе 2 мг/кг и фентанила 5 мкг/кг. В качестве миорелаксанта использован пипекурония бромид в дозе 0,1 мг/кг. Далее выполнены интубация трахеи, катетеризация центральной вены, лучевой артерии и мочевого пузыря. В начале оперативного вмешательства применено болюсное введение фентанила в дозе 5 мкг/кг. Поддерживающая анестезия включала постоянную инфузию пропофола в дозе 5 мг/кг/ч и фентанила 5 мкг/кг/ч при помощи инфузомата, а также ингаляцию севофлу-

рана в минимальной альвеолярной концентрации (1,0–1,5). Искусственная вентиляция легких проведена аппаратом General Electric Datex-Ohmeda Avance по полузакрытому контуру в режиме SIMV в условиях нормовентиляции с параметрами:  $FiO_2 = 0,3$ ;  $Vt = 8$  мл/кг;  $P_{insp.} = 15$  см вод. ст.;  $PEEP = 5$  см вод. ст.;  $Ti : Te = 1:2$ .

В течение всей операции проведен инвазивный мониторинг артериального давления с использованием катетера в лучевой артерии, а также частоты сердечных сокращений, пульсоксиметрии, электрокардиографии в трех основных отведениях, центрального венозного давления, церебральной оксиметрии посредством NIRS-мониторинга, капнографии. Кроме того, на всех основных этапах операции исследовано кислотно-щелочное состояние крови.

Хирургический доступ: правосторонняя аксиллярная мини-торакалотомия. Канюлированы: аорта, верхняя и нижняя полые вены. В условиях ИК проведена пластика дефекта межпредсердной перегородки заплатой из аутоперикарда, установлен дренаж в правую плевральную полость, рана послойно ушита. ИК проведено в условиях нормотермии. Аппарат ИК – Maquet HL-20 (Getinge, Швеция), оксигенатор – Terumo Cariox FX-05 (Terumo, Япония). Объемная скорость перфузии составляла 1,2 л/мин, что соответствовало перфузионному индексу 3,0 л/мин/м<sup>2</sup>. Объем первичного заполнения контура ИК был равен 300 мл, из которых: 20% раствор альбумина – 40 мл, 15% раствор маннитола – 24 мл, 5% раствор натрия гидрокарбоната – 12 мл, полиионный раствор (стерофундин изотонический; BBraun, Германия) – 220 мл гепарина (2800 МЕ). Кардиоплегия проведена антеградно, в корень аорты. Объем кардиоплегического раствора (Кустадиол) составил 400 мл. В течение всего ИК выполнена ультрафильтрация с целью элиминации избыточной жидкой части перфузата. Использована ультрафильтрационная колонка Maquet BC 20 plus. Забор крови для колонки осуществлен из артериальной магистрали, после выхода ее из оксигенатора, возврат крови из колонки проведен в венозную магистраль, в месте ее соединения с кардиотомным резервуаром. Необходимое разряжение для возможности ультрафильтрации создано вакуумным насосом, подключенным к колонке. После завершения ИК проведена модифицированная ультрафильтрация с возвратом концентрированной крови пациенту в венозную канюлю нижней полой вены. Для обеспечения лучшего венозного притока в кардиотомный резервуар использован дозированный вакуум. Кроме того, добиться нормальных показателей концентрации гемоглобина помогла внедренная нами методика, заключающаяся в максимальной концентрации перфузата, путем ультрафильтрации,

после завершения ИК и введения ее пациенту через центральный венозный катетер [17]. Время ИК составило 38 мин, продолжительность пережатия аорты – 15 мин.

Начиная с момента поступления в операционную у пациентки зафиксированы нормальные показатели гемодинамики (частота сердечных сокращений – 120 уд./мин, артериальное давление – 92/49 мм рт. ст., центральное венозное давление – 12 см вод. ст.). Показатели кислородного транспорта не выходили за пределы нормальных значений (сатурация венозной крови (SvO<sub>2</sub>) – 85%, уровень лактата крови – 0,9). Концентрация гемоглобина крови (Hb) составляла 125 г/л, гематокрита (Hct) – 35%. Во время ИК среднее артериальное давление было достаточным для данного возраста (57 мм рт. ст.), центральное венозное давление – 0 см вод. ст.), признаков гипоперфузии или нарушений кислородного транспорта не зафиксировано (лактат – 1,9 ммоль/л., SvO<sub>2</sub> – 71%). Наблюдалась гемодилюция с Hb равным 83 г/л и Hct – 26%. После завершения ИК отмечены следующие показатели: Hb – 107 г/л, Hct – 33%. Тканевая гипоксия не прослеживалась (лактат крови – 1,3, SvO<sub>2</sub> – 75%). Параметры гемодинамики были оптимальными без применения симпатомиметиков (частота сердечных сокращений – 105–125 уд./мин, артериальное давление – 81–95/43–51 мм рт. ст., центральное венозное давление – 7–9 см вод. ст.). Восстановление сознания и самостоятельного дыхания произошло на операционном столе, что позволило экстубировать пациента. Общее время искусственной вентиляции легких равнялось длительности анестезии – 4 часа 25 минут.

В первые послеоперационные сутки пациентка наблюдалась в отделении реанимации. В течение данного периода эпизодов гипертермии не зарегистрировано. Дренажные потери не выходили за пределы нормы и составили 55 мл, что является логичным продолжением отсутствия нарушений системы коагуляции по анализу крови. Уровень гемоглобина через сутки после операции составил 105 г/л. Концентрация лактата крови – 1,2 ммоль/л, венозная сатурация – 78%, что свидетельствовало об отсутствии нарушений баланса доставки и потребления кислорода в тканях. Гемодинамика пациентки оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения без применения симпатомиметических препаратов. Количество лейкоцитов крови отмечено равным  $10,5 \cdot 10^9$ , концентрация прокальцитонина и С-реактивного белка не выходила за пределы референтных значений, что в совокупности указывало на отсутствие выраженного СВО. Общее время нахождения в отделении реанимации составило 22 ч, после чего пациентка переведена в детское кардиохирургическое отделение для дальнейшего лечения.

### Исследование нейроваскулярной единицы

На примере описанного клинического наблюдения можно заключить, что гемодилюция вызывает гемическую гипоксию. В данном случае и в других работах [2, 18, 19] мы доказали, что с учетом показателей кислородного транспорта такая кратковременная гипоксия безопасна. В еще одном нашем исследовании показано, что указанная стратегия эффективна и с точки зрения снижения церебрального повреждения, продемонстрированного с помощью специфических маркеров (белка s100B, нейронспецифической енолазы и глиального фибриллярного кислого белка). Проблема состоит в том, что почти во всех исследованиях диагностическая ценность таких маркеров доказана через корреляцию с клиническими исходами, которая, безусловно, имеется и не умаляет их значимости [20, 21]. Тем не менее существует способ получить максимально достоверную информацию о соотношении их концентрации в крови и процессе деструкции НВЕ. Исследования такого типа начались в мире недавно, каждое представляет собой новизну, потому что проведено на клеточной модели НВЕ.

Однако не до конца решенной остается дилемма: что опаснее для головного мозга пациента – кратковременная гемическая гипоксия (при отказе от интраоперационной трансфузии) или повышенный уровень СВО (при применении трансфузии для профилактики гемодилюции). Для ее решения мы инициировали исследование с применением клеточной модели НВЕ и разработали протокол. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 20 от 20.11.18). Представитель пациента подписал информированное согласие перед включением в исследование.

Из коллекции сыворотки пациентов детского возраста с коррекцией септальных дефектов в условиях ИК отобрано по три образца сыворотки с наибольшей и наименьшей концентрацией ИЛ-6 – наибольшим и наименьшим уровнем развития СВО соответственно. Замороженная сыворотка транспортирована с соблюдением температурной цепочки в КрасГМУ.

В лаборатории КрасГМУ разработана модель повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях на основе клеточной модели НВЕ.

Этапы получения модели НВЕ были следующими:

1. Получение первичных культур клеток головного мозга *in vitro*. Используются первичные культуры клеток эндотелия, астроцитов и нейронов головного мозга, полученных из крыс линии Wistar. Животных содержали в клетках со свободным доступом к корму и воде. Температуру поддерживали постоянно на уровне  $21 \pm 1$  °С. Световой цикл составил 12 ч день/12 ч ночь. Исследования на животных проведены в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве

Европейского сообщества (2010/63/ЕС). Общее количество животных – 10.

2. Выделение церебральных эндотелиоцитов.

3. Выделение и культивирование нейросфер.

4. Получение астроцитов и нейронов, которое осуществляли из полученных нейросфер путем направленной дифференцировки в астроциты и нейроны.

5. Формирование модели НВЕ *in vitro*. Смесь эндотелиоцитов и нейронов помещали на дно лунки культурального планшета, затем устанавливали культуральные вставки (Corning-Costar, США), на которые помещали астроциты. Смесь клеток культивировали в среде, состоящей из DMEM с FBS, глутамином, смесью антибиотиков при 37 °С с 5% CO<sub>2</sub>.

В дальнейшем запланирован эксперимент по культивации полученных моделей НВЕ с образцами сыворотки в различных условиях гипоксии с концентрацией кислорода в среде от 1 до 4% в условиях нормотермии. Затем будут проведены регистрация трансэндотелиального сопротивления и оценка экспрессии белков плотных контактов (клаудин 5, ZO-1), метаболической активности клеток (НАД, уровень лактата), экспрессии рецепторов и концентрации в культуральной жидкости цитокинов (IL-1, IL-6, TNF), продуктов свободно-радикального окисления. Все перечисленное позволит наиболее точно определить уровень повреждения НВЕ в каждой группе.

#### Информация об авторах

*Ивкин Артём Александрович*, младший научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

*Григорьев Евгений Валерьевич*, доктор медицинских наук, профессор РАН заместитель директора по научной и лечебной работе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

*Моргун Андрей Васильевич*, доктор медицинских наук декан педиатрического факультета, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9644-5500

#### Вклад авторов в статью

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

#### Заключение

Актуальность фундаментальных исследований, посвященных НВЕ, продемонстрирована в данной статье на основе литературных данных и клинического примера. Обусловлена она не только тем, что такие работы способствуют появлению новых знаний о патофизиологии повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях. Изучение НВЕ на модели *in vitro* позволяет нивелировать побочные факторы, искажающие клинические исследования, и дает возможность моделировать любые факторы, интраоперационно воздействующие на головной мозг пациента. При таком эксперименте появляется возможность разработки принципов церебропротекции на новом уровне, что, несомненно, внесет свой вклад в улучшение результатов хирургического лечения ВПС у детей.

#### Конфликт интересов

А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.В. Моргун заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-15-00258, <https://rscf.ru/project/22-15-00258/>.

#### Author Information Form

*Ivkin Artem A.*, MD, Research Assistant at the Laboratory of Anesthesiology and Resuscitation, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Illness, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

*Grigoriev Evgeny V.*, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Medicine and Scientific Work, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

*Morgun Andrey V.*, PhD, Dean of the Faculty of Pediatrics, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9644-5500

#### Author Contribution Statement

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

*ГЕВ* – вклад в дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

*GEV* – contribution to the design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Calderon J., Bellinger D.C. Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important? *Cardiology in the Young*. 2015; 25(7): 1238-1246. doi:10.1017/S1047951115001134
2. Alvarez R.V., Palmer C., Czaja A.S., Peyton C., Silver G., Traube C., Mourani P.M., Kaufman J. Delirium is a Common and Early Finding in Patients in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *The Journal of pediatrics*. 2018; 195: 206-212. doi:10.1016/j.jpeds.2017.11.064
3. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Цепочкина А.В., Шукевич Д.Л. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(2):62-68. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68
4. Ferraris V.A., Ballert E.Q., Mahan A. The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome. *The American Journal of Surgery*. 2013; 205 (4): 457-465. doi:10.1016/j.amjsurg.2012.07.042
5. Torbett B.E., Baird A., Eliceiri B.P. Understanding the roles of the road: pro- teomic approaches to interrogate the blood brain barrier. *Frontiers in Neuro- science*. 2015; 9:70. doi:10.3389/fnins.2015.00070
6. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatric Anaesthesia*. 2015;25(1):65-72. doi: 10.1111/pan.12548
7. Jevtovic-Todorovic V. General Anesthetics and Neurotoxicity: How Much Do We Know? *Anesthesiology Clinics*. 2016;34(3):439-451. doi:10.1016/j.anclin.2016.04.001
8. Denes A., Vidyasagar R., Feng J., Narvainen J., McColl B.W., Kauppinen R.A., Allan S.M.J. Proliferating resident microglia after focal cerebral ischaemia in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2007;27(12): 1941-1953. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600495
9. Kaushal V., Schlichter L.C. Mechanisms of microglia-mediated neurotox- icity in a new model of the stroke penumbra. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(9):2221-2230. doi:10.1523/JNEUROSCI.5643-07.2008
10. Christov A., Ottman J.T., Grammas P. Vascular inflammatory, oxidative and protease-based processes: implications for neuronal cell death in Alzheimer's disease. *Neurological Research*. 2004;26(5):540-546. doi:10.1179/016164104225016218
11. Botwinski C.A. Systemic inflammatory response syndrome. *Neonatal Network*. 2001;20(5):21-8. doi:110.1891/0730-0832.20.5.21.
12. Wang Y., Lin X., Yue H., Kissoon N., Sun B. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome-negative sepsis from a Chinese regional pediatric network. Collaborative Study Group for Pediatric Sepsis in Huai'an *BMC Pediatric*. 2019; 8; 19 (1): 11. doi:10.1186/s12887-018-1364-8.
13. Toomasian C.J., Aiello S.R., Drumright B.L., Major T.C., Bartlett R.H., Toomasian J.M. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiotomy suction. *Perfusion*. 2018; 33: 538-545. doi:10.1177/0267659118766157
14. Guvener M., Korun O., Demirturk O.S. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2015; 30: 92-96. doi:10.1111/jocs.12465.
15. Boettcher W., Merkle F., Huebler M., Koster A., Schulz F., Kopitz M., Kuppe H., Lange P., Hetzer R. Transfusion-free cardiopulmonary bypass in Jehovah's Witness patients weighing less than 5 kg. *J Extra Corpor Technol*. 2005; 37(3):282-5. PMID: 16350381 PMID: PMC4680786
16. Delaney M., Stark P.C., Suh M., Triulzi D.J., Hess J.R., Steiner M.E., Stowell C.P., Sloan S.R. The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesthesia and Analgesia*. 2017; 124(6): 1777-1782. doi:10.1213/ANE.0000000000001926
17. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Корнелюк Р.А. Способ вакуумной ультрафильтрации перфузата экстракорпорального контура у детей с реинфузией крови. Патент № 2773741 Российская Федерация, МПК А61М 1/36(2006.01). № 2021109617.
18. Ивкин А.А., Борисенко Д.В., Цепочкина А.В., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Отказ от эритроцитарной массы для заполнения аппарата искусственного кровообращения как основа периоперационной профилактики церебрального повреждения у детей при кардиохирургических операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;4:56-63. doi:10.17116/anaesthesiology202104156
19. Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Шукевич Д.Л., Корнелюк Р.А. Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 30-37. doi:10.15360/1813-9779-2022-3-30-37
20. Rothoerl R. D., Brawanski A., Woertgen C. S100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochir. (Wien)* 2001; 142 (2): 199-203.
21. Schafer B. W., Fritschy J. M., Murmann P., Troxler H., Durussel I., Heizmann C.W., Cox J.A. Brain S100A5 is a novel calciumzinc and copper ionbinding protein of the EFhand super family. *J. Biol. Chem*. 2000; 275 (39): 30623-30630. doi:10.1074/jbc.M002260200

## REFERENCES

1. Calderon J., Bellinger D.C. Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important? *Cardiology in the Young*. 2015; 25(7): 1238-1246. doi:10.1017/S1047951115001134
2. Alvarez R.V., Palmer C., Czaja A.S., Peyton C., Silver G., Traube C., Mourani P.M., Kaufman J. Delirium is a Common and Early Finding in Patients in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *The Journal of pediatrics*. 2018; 195: 206-212. doi:10.1016/j.jpeds.2017.11.064
3. Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Tsepokina A.V., Shukevich D.L. Postoperative delirium in children in undergoing treatment of congenital septal heart defects. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(2):62-68. (In Russian) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2- 62-68

4. Ferraris V.A., Ballert E.Q., Mahan A. The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome. *The American Journal of Surgery*. 2013; 205 (4): 457-465. doi:10.1016/j.amjsurg.2012.07.042
5. Torbett B.E., Baird A., Eliceiri B.P. Understanding the rules of the road: proteomic approaches to interrogate the blood brain barrier. *Frontiers in Neuro- science*. 2015; 9:70. doi:10.3389/fnins.2015.00070
6. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatric Anaesthesia*. 2015;25(1):65-72. doi: 10.1111/pan.12548
7. Jevtovic-Todorovic V. General Anesthetics and Neurotoxicity: How Much Do We Know? *Anesthesiology Clinics*. 2016;34(3):439-451. doi:10.1016/j.anclin.2016.04.001
8. Denes A., Vidyasagar R., Feng J., Narvainen J., McColl B.W., Kauppinen R.A., Allan S.M.J. Proliferating resident microglia after focal cerebral ischaemia in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2007;27(12): 1941-1953. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600495
9. Kaushal V., Schlichter L.C. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(9):2221-2230. doi:10.1523/JNEUROSCI.5643-07.2008
10. Christov A., Ottman J.T., Grammas P. Vascular inflammatory, oxidative and protease-based processes: implications for neuronal cell death in Alzheimer's disease. *Neurological Research*. 2004;26(5):540-546. doi:10.1179/016164104225016218
11. Botwinski C.A. Systemic inflammatory response syndrome. *Neonatal Network*. 2001;20(5):21-8. doi:110.1891/0730-0832.20.5.21.
12. Wang Y., Lin X., Yue H., Kissoon N., Sun B. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome-negative sepsis from a Chinese regional pediatric network. Collaborative Study Group for Pediatric Sepsis in Huai'an *BMC Pediatric*. 2019; 8; 19 (1): 11. doi:10.1186/s12887-018-1364-8.
13. Toomasian C.J., Aiello S.R., Drumright B.L., Major T.C., Bartlett R.H., Toomasian J.M. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiomyocyte suction. *Perfusion*. 2018; 33: 538–545. doi:10.1177/0267659118766157
14. Guvener M., Korun O., Demirturk O.S. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2015; 30: 92–96. doi:10.1111/jocs.12465.
15. Boettcher W., Merkle F., Huebler M., Koster A., Schulz F., Kopitz M., Kuppe H., Lange P., Hetzer R. Transfusion-free cardiopulmonary bypass in Jehovah's Witness patients weighing less than 5 kg. *J Extra Corpor Technol*. 2005; 37(3):282-5. PMID: 16350381 PMID: PMC4680786
16. Delaney M., Stark P.C., Suh M., Triulzi D.J., Hess J.R., Steiner M.E., Stowell C.P., Sloan S.R. The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesthesia and Analgesia*. 2017; 124(6): 1777-1782. doi:10.1213/ANE.0000000000001926
17. Grigoriev E.V., Shukevich D.L., Borisenko D.V., Ivkin A.A., Kornelyuk R.A. The method of vacuum ultrafiltration of extracorporeal circuit perfusate in children with blood reinfusion. Russia patent RU2773741C1. 2022 Jun 08 (In Russian)
18. Ivkin A.A., Borisenko D.V., Tsepokina A.V., Grigoryev E.V., Shukevich D.L. Renouncement of red blood cells for heart-lung machine filling for perioperative prevention of cerebral injury in children undergoing cardiac surgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology [Anesteziologiya i Reanimatologiya]*. 2021;4:56–63. (In Russian). doi:10.17116/anaesthesiology202104156
19. Borisenko D.V., Ivkin A.A., Shukevich D.L., Kornelyuk R.A. The Effect of Erythrocyte-Containing Donor Blood Components in the Priming of the Cardiopulmonary Bypass Circuit on the Development of Systemic Inflammation During Correction of Congenital Heart Defects in Children. *Obschaya Reanimatologiya [General Reanimatology]*. 2022; 18 (3): 30–37. (In Russian) doi:10.15360/1813-9779-2022-3-30-37
20. Rothoerl R. D., Brawanski A., Woertgen C. S100B protein serum levels after controlled cortical impact injury in the rat. *Acta Neurochir. (Wien)* 2001; 142 (2): 199–203.
21. Schafer B. W., Fritschy J. M., Murmann P., Troxler H., Durussel I., Heizmann C.W., Cox J.A. Brain S100A5 is a novel calciumzinc and copper ionbinding protein of the EFhand super family. *J. Biol. Chem*. 2000; 275 (39): 30623–30630. doi:10.1074/jbc.M002260200

**Для цитирования:** Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Моргун А.В. Обоснование защиты нейроваскулярной единицы на клинической модели искусственного кровообращения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4): 177-183. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-177-183

**To cite:** Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Morgun A.V. Substantiation of protection of a neurovascular unit in the clinical model of cardiopulmonary bypass. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4): 177-183. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-177-183



## ЛЕЧЕНИЕ СМЕШАННОЙ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ В УСЛОВИЯХ ЛИПИДНОГО ЦЕНТРА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Д.Ю. Седых<sup>1</sup>, Е.А. Павлова<sup>3</sup>, О.Н. Хрячкова<sup>1</sup>, В.В. Кашталап<sup>1,2</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>,  
Л.С. Барбараш<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056; <sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

### Основные положения

• В работе актуализирована проблема дислипидемии в сочетании со смешанной гипертриглицеридемией: приведены показатели распространенности, обсуждены возможности лечения согласно клиническим исследованиям и международным рекомендациям. На примере клинического случая продемонстрирован уникальный опыт авторов в комбинированном лечении данной категории пациентов в рамках программы наблюдения липидного центра и поискового научного исследования.

### Резюме

Нарушения липидного обмена остаются значимой медико-социальной проблемой, ассоциирующейся с высокими показателями смертности, инвалидизации и заболеваемости патологиями системы кровообращения. По данным международных и российских эпидемиологических исследований, гипертриглицеридемия представляет собой распространенный фактор сердечно-сосудистого риска в отношении развития различных форм ишемической болезни сердца. Изолированное применение методов немедикаментозной коррекции и монотерапии статинами недостаточно эффективно, в связи с чем необходима трансляция опыта комбинированного лечения, активно поддерживаемого в современных рекомендациях. В настоящей работе продемонстрирован успешный случай применения комбинированной терапии нарушений липидного обмена (статины, эзетимиб, алирокумаб, фенофибрат) пациентке со смешанной формой гипертриглицеридемии.

### Ключевые слова

Дислипидемия • Гипертриглицеридемия • Статины • Ингибиторы PCSK9 • Фибраты

Поступила в редакцию: 29.07.2022; поступила после доработки: 08.09.2022; принята к печати: 19.10.2022

## EXPERIENCE OF TREATING PATIENTS WITH MIXED HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN A LIPID CENTER (CLINICAL CASE)

D.Yu. Sedykh<sup>1</sup>, E.A. Pavlova<sup>3</sup>, O.N. Hryachkova<sup>1</sup>, V.V. Kashtalap<sup>1,2</sup>, O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>,  
L.S. Barbarash<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; <sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650036; <sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Cardiological Hospital named after Academician L.S. Barbarash", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

### Highlights

• The review highlights the problems with patients with dyslipidemia and mixed hypertriglyceridemia: prevalence rates are given, treatment options according to clinical trials and international recommendations are discussed. The authors present their unique experience of treating this category of patients within the framework of the lipid center follow-up program and exploratory scientific research.

Для корреспонденции: Дарья Юрьевна Седых, md-sedih@mail.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Daria Yu. Sedykh, md-sedih@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

**Abstract**

Lipid metabolism disorders remain a significant medical and social problem associated with mortality, disability, morbidity and pathologies of the circulatory system. According to international and Russian epidemiological studies, hypertriglyceridemia is a common risk factor for coronary heart disease. Isolated use of non-pharmacological therapy and statin monotherapy is not effective enough, and therefore it is necessary to propagate the experience of combined treatment, supported by modern recommendations. This work shows the possibilities of effective use of combined therapy of lipid metabolism disorders (statin, ezetimibe, alirocumab, fenofibrate) in patients with mixed hypertriglyceridemia.

**Keywords**

Dyslipidemia • Hypertriglyceridemia • Statins • PCSK9 inhibitors • Fibrates

*Received: 29.07.2022; received in revised form: 08.09.2022; accepted: 19.10.2022*

**Список сокращений**

ГТГ – гипертриглицеридемия      ТГ – триглицериды  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности

**Введение**

Атеросклероз сохраняет лидирующую позицию в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в развитых странах мира, включая Россию [1]. По данным эпидемиологических исследований, нарушения липидного обмена (дислипидемии), являющиеся доказанными драйверами атерогенеза, несмотря на высокую распространенность в общей популяции (57,6% – в России, 45,6% – в Кемеровской области по результатам исследования «ЭССЕ-РФ») диагностируют в клинической практике несвоевременно [2]. Эффективность коррекции высокого уровня атерогенных липидов крови, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) в рамках мероприятий первичной и вторичной профилактики подтверждена в исследовании INTERHEART, однако приверженность врачей к использованию данного инструмента модификации сердечно-сосудистых рисков, по результатам крупного исследования EUROASPIRE V, остается недостаточной [3, 4].

В качестве базовых липидснижающих препаратов, улучшающих прогноз пациентов с дислипидемиями, рассматривают статины в максимально переносимых дозах [5, 6]. В исследованиях Dyslipidemia International Study (n = 1 586) и PCSK9 Inhibitors After Acute Coronary Syndrome (n = 4 778) показано, что на фоне длительной высокоинтенсивной монотерапии статинами целевые значения ЛПНП достигают только 12,2% пациентов крайне высокого и 30,3% высокого риска [7]. Объяснения могут быть следующие: недостаточная приверженность больных и врачей к применению статинов в максимально переносимой дозе; ограничения эффективности монотерапии статинами у лиц с исходно высокими значениями ЛПНП (>4,9 ммоль/л до начала терапии); побочные эффекты статинов, назначаемых в максимальных терапевтических дозах,

что определяет деэскалацию липидснижающей терапии или даже ее отмену из-за истинной или ложной непереносимости статинов. Так, результаты метаанализа 26 исследований с трехлетней медианой наблюдения свидетельствовали о том, что режим высокоинтенсивной липидснижающей терапии ассоциирован с развитием побочных эффектов у 7% пациентов в течение 4–6 нед. наблюдения [1, 3, 7]. Все эти причины в совокупности постулируют целесообразность широкого использования комбинированной липидснижающей терапии (уровень доказательности IB), в состав которой помимо статина в максимально переносимой дозе следует включать ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике – эзетимиб и/или ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) [5, 6].

Основным показателем результативности липидснижающей терапии при дислипидемии является снижение ЛПНП до <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) и более чем на 50% от исходного уровня у пациентов крайне высокого риска и до <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) и более чем на 50% от исходного уровня у пациентов высокого риска [5, 6]. При экстремально высоком риске, включающем атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и/или семейной гиперхолестеринемией, а также в случае наличия двух сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза в течение 2 лет на фоне липидснижающей медикаментозной коррекции должным порогом к модификации считается показатель ЛПНП <1,0 ммоль/л [5–7]. Незамедлительная инициация комбинированной терапии рекомендована пациентам при исходном уровне ЛПНП ≥4,9 ммоль/л, а эффективность от сочетанного применения препаратов позволяет снижать исходно повышенный уровень ЛПНП на 65% для двухкомпонентной и на 85% для трехкомпонентной терапии [5, 6].

Между тем помимо коррекции ЛПНП следует обращать внимание на остаточный риск, обусловленный гипертриглицеридемией (ГТГ), диагностический критерий которой – уровень ТГ  $>1,69$  ммоль/л [5, 6]. ГТГ встречается у 62% кардиологических больных в Европе, а также достигает распространенности у трети населения России в целом (29,2%) – чаще в виде смешанных форм (19%) с сопутствующим повышением общего холестерина ( $\geq 5,2$  ммоль/л) и ЛНПН ( $\geq 3,4$  ммоль/л) [8]. Исходя из данных Фрамингемского исследования, повышение уровня ТГ на каждую единицу ассоциировано с увеличением частоты ишемической болезни сердца на 76% у женщин и 32% у мужчин [9]. По результатам исследования PROCAM, ГТГ независимо связана с развитием внезапной сердечной смерти и инфаркта миокарда [8, 9]. При этом проблема ГТГ мультидисциплинарна, поскольку этот вид дислипидемии часто ассоциирован с инсулинорезистентностью, висцеральным ожирением, ранним анамнезом атеросклеротических заболеваний.

Настоящая работа на примере описанного клинического случая позволяет транслировать для широкого круга специалистов здравоохранения успешный опыт лечения больного со смешанной формой ГТГ с целью повышения осведомленности об эффективности и безопасности инициации комбинированной липидснижающей терапии, в том числе в составе с ингибитором PCSK9.

Клиническое наблюдение осуществлено согласно действующим этическим принципам, на исходном визите пациент подписал информированное добровольное согласие.

### Клинический случай

Пациентка Г., 69 лет, с января 2021 г. наблюдается в липидном центре на базе кардиологической поликлиники государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» (Кемерово) по поводу тяжелой дислипидемии.

Из анамнеза известно, что в течение 10 лет страдает артериальной гипертензией. На момент осмотра на фоне антигипертензивной терапии (валсартан / гипотиазид 80 мг / 12,5 мг утром + амлодипин 10 мг вечером) регистрируется артериальное давление 127/70 мм рт. ст. Находится на диспансерном учете у кардиолога. Ишемический инсульт и инфаркт миокарда отрицает. С 2006 г. прослеживается стенокардия в пределах второго функционального класса по канадской классификации. Ишемические изменения инструментально верифицированы по данным нагрузочной пробы (велозерометрия). В 2011 г. выполнена коронарография, по результатам которой коронарные артерии без окклюзионно-стенотических изменений; проведенная в ходе процедуры провокационная внутрикоронарная

фармакологическая проба отрицательная. С 2014 г. лабораторно прослеживаются выраженные изменения липидограммы (общий холестерин 7,8 ммоль/л, ЛНПН 5,5 ммоль/л, ТГ 3,5 ммоль/л), тогда же впервые с целью коррекции дислипидемии назначен аторвастатин в дозе 20 мг/сут.

Пациентка принимает ацетилсалициловую кислоту (75 мг в обед), бисопролол (5 мг утром), триметазидин ОД (80 мг утром), антигипертензивную терапию; с 2018 г. принимает аторвастатин в дозе 40 мг ночью. Соблюдает гипохолестериновую диету, режим ежедневной умеренной физической активности.

Имеет ожирение первой степени, нарушение толерантности к глюкозе, хронический гастрит, мочекаменную болезнь. Менопауза с 54 лет. Наследственность отягощена по матери в отношении артериальной гипертензии и метаболического синдрома.

Общее состояние пациентки удовлетворительное. Вес – 81 кг. Рост – 158 см. Индекс массы тела – 32,4 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки розового цвета, умеренно влажные. Ксантом, ксантелазм и липоидной дуги роговицы не выявлено. Гемодинамические показатели не нарушены, болей в мышцах при пальпации нет. Физиологические оправления не нарушены.

По данным ранее проведенного ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий визуализирована атеросклеротическая бляшка 55% в проекции левой внутренней сонной артерии, в связи с чем пациентка относится к группе крайне высокого сердечно-сосудистого риска с необходимостью достижения ЛПНП  $<1,4$  ммоль/л или снижения показателя на более чем 50% от исходно высокого уровня.

Основной диагноз: ишемическая болезнь сердца. Стабильная (микрососудистая) стенокардия II функционального класса.

Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь III, риск 4. Дислипидемия. Церебральный атеросклероз. Стеноз внутренней сонной артерии слева 55%. Ожирение I степени. Нарушение толерантности к глюкозе.

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, вне обострения. Мочекаменная болезнь.

Параметры липидограммы при обследовании больной в липидном центре на фоне приема аторвастатина в дозе 40 мг/сут были следующие: общий холестерин – 7,4 ммоль/л, ЛПНП – 4,3 ммоль/л, ТГ – 3,4 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,5 ммоль/л.

Липидологом назначена комбинированная терапия оригинальным аторвастатином (80 мг), однако при приеме такой дозы пациентка отметила выраженную мышечную слабость и боли в нижних конечностях постоянного характера, что было расценено как проявление индуцированной статином миопатии. В связи с этим больной возвращена прежняя доза аторвастатина (40 мг), дополнительно прописан эзетимиб (10 мг); с учетом высоких значений ЛПНП в рамках поискового научного исследования

инициирована ранняя терапия алирокумабом (75 мг подкожно один раз в 2 недели).

В *таблице* представлены результаты наблюдения за параметрами липидограммы пациентки в течение 10 нед.

Следует отметить, что на 6-й нед. наблюдения для снижения уровня ТГ дополнительно назначен четвертый компонент липидснижающей терапии – фенофибрат (145 мг/сут). Спустя 2 мес. комбинированной гиполипидемической терапии не отмечено нежелательных явлений, а лабораторная динамика, полученная на 10-й нед. наблюдения, позволяет сделать вывод об эффективности подобранной схемы лечения в условиях липидного центра и достижении целевых значений липидограммы у пациентки с тяжелой смешанной дислипидемией, непереносимостью максимальной терапевтической дозы аторвастатина и крайне высоким сердечно-сосудистым риском.

### Обсуждение

Несмотря на то что схемы комбинированной липидснижающей терапии на сегодняшний день официально рекомендованы российскими клиническими руководствами и стандартами оказания медицинской помощи при целом ряде сердечно-сосудистых заболеваний, их использование в реальной клинической практике эффективнее всего осуществляется специалистами липидных центров и кабинетов из-за высокой информированности врачей о безопасности такого подхода, а также вследствие более активного применения возможностей льготного лекарственного обеспечения пациентов с тяжелыми дислипидемиями [1]. Большинство же врачей первичного звена,

как правило, испытывают сложности в коррекции сочетанного с дислипидемией повышения ТГ [1, 9].

Следует отметить, что значимую роль в достижении целевых значений ТГ играют рационализация питания (ограничение простых углеводов и животных жиров), отказ от курения и алкоголя, нормализация массы тела, регулярные аэробные физические нагрузки [5, 6, 10]. Самостоятельным показанием для начала терапии у пациентов со смешанной ГТГ является уровень ТГ >2,3 ммоль/л у пациентов высокого и крайне высокого риска (в этом случае препарат первой линии – статины). При сохраняющихся значениях ТГ >1,7 ммоль/л на фоне терапии статином необходимо назначать фибраты (фенофибрат в дозе 145 мг/сут) и/или (при непереносимости фибратов или недостижении целевого уровня ТГ) омега-3 этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновая кислота) в дозе 2–4 г/сут [5, 6, 10].

Монотерапия статинами в максимально переносимых дозах, наиболее часто назначаемая больным со смешанной ГТГ высокого и крайне высокого риска, в канадском исследовании (n = 2 063) показала недостаточную эффективность в отношении снижения ТГ, сохраняющихся повышенными на фоне лечения у 35% мужчин и 25% женщин [8]. Однако именно прием статинов в составе комбинированной терапии значимо снижал частоту сердечно-сосудистых событий в протоколах ACCORD-LIPID и REDUCE-IT [10]. Дополнительная интенсификация терапии за счет присоединения фенофибрата в исследованиях DAIS и FIELD эффективно повлияла на суррогатные и твердые конечные точки у пациентов с исходно высокими значениями ТГ [9, 10].

Динамика липидограммы пациентки Г.  
Dynamics of lipid profile of the patient G.

№ визита / Visit number	Неделя с исходного визита / Week after the baseline visit	Динамика липидов крови пациентки, ммоль/л / Dynamics of patient's blood lipids, mmol/L			
		Общий холестерин / Total cholesterol	ЛПНП / LDL	ТГ / TG	ЛПВП / HDL
1	0	7,4	4,3	3,4	1,5
2	2	6,7	3,56	3,9	1,33
3	4	4,3	2,09	3,8	1,26
4	6	4,0	1,61	3,6	1,4
5	8	3,8	1,29	2,8	1,58
6	10	3,0	1,0	1,5	1,7
№ визита / Visit number	Неделя с исходного визита / Week after the baseline visit	Динамика липидов крови пациентки / Dynamics of patient's blood lipids, %			
		Общий холестерин / Total cholesterol	ЛПНП / LDL	ТГ / TG	ЛПВП / HDL
1	0	Исходные показатели для расчета динамики / Initial indicators for calculating dynamics			
2	2	-9,5	-17,2	+14,7	-11,3
3	4	-41,9	-51,4	+11,8	-16
4	6	-45,9	-62,5	+10,5	-6,6
5	8	-48,7	-70	-17,6	+5,3
6	10	-59,5	-76,7	-55,8	+13,3

**Примечание:** ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды.  
**Note:** HDL – high-density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; TG – triglycerides.

По результатам основных рандомизированных клинических исследований с новыми липидснижающими препаратами очевидно, что применение PCSK9-ингибиторов для коррекции атерогенного пула липидов (ЛПНП, аполипопротеина В, липопротеина (а), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности) может стать эффективным и в отношении снижения ТГ при смешанных формах ГТГ [5–7, 10]. Предпосылкой этому явилось обнаружение положительной связи между уровнями PCSK9 и ТГ крови у здоровых взрослых и подростков, а также у пациентов с сахарным диабетом, хронической болезнью почек, вирусом иммунодефицита человека [8–10]. В международных многоцентровых исследованиях ODYSSEY, ODYSSEY OUTCOMES, ODYSSEY LONG TERM и FOURIER выявлено снижение ТГ на 17,2% на фоне терапии алирокумабом и на 16,2% – при использовании эволокумаба [7, 10].

Представленный в данной работе клинический случай длительного наблюдения пациентки с крайне высоким сердечно-сосудистым риском, тяжелой смешанной дислипидемией и исходной непереносимостью максимальной терапевтической дозы аторвастатина также указал на положительную динамику липидограммы, в том числе снижение уровня ТГ, без развития нежелательных явлений на фоне комбинированной гиполлипидемической терапии (статинов, ингибитор абсорбции холестерина, фибрат, ингибитор PCSK9).

## Заключение

У пациентов с тяжелыми дислипидемиями, включая смешанную гипертриглицеридемию, и

крайне высоким сердечно-сосудистым риском комбинированная липидснижающая терапия является опцией выбора, позволяющей достичь всех целей лечения (в данном клиническом случае применена комбинация четырех липидснижающих медикаментозных препаратов – аторвастатина, фенофибрата, эзетимиба и алирокумаба). Оптимальный подход к ведению таких больных включает длительное диспансерное наблюдение в условиях специализированного липидного центра.

## Конфликт интересов

Д.Ю. Седых заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Павлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Н. Хрячкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Кашталап и О.Л. Барбараш входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Л.С. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

## Финансирование

Публикация выполнена в рамках поискового научного исследования НИИ КПССЗ 2020\_419\_23 «Комплексное лечение пациентов с наследственными формами нарушений липидного обмена с применением ЛНП-афереза и медикаментозной терапии», финансируемого по программе Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и при информационной поддержке Научно-образовательного центра мирового уровня «Кузбасс».

## Информация об авторах

*Седых Дарья Юрьевна*, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

*Павлова Екатерина Альбертовна*, врач-липидолог кардиологической поликлиники государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7453-0731

*Хрячкова Оксана Николаевна*, кандидат биологических наук младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

*Кашталап Василий Васильевич*, доктор медицинских наук, доцент 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

## Author Information Form

*Sedykh Daria Yu.*, PhD, Researcher at the Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

*Pavlova Ekaterina A.*, Lipidologist at the Polyclinic of Cardiology, State Budgetary Healthcare Institution “Kuzbass Clinical Cardiological Hospital named after Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7453-0731

*Hryachkova Oksana N.*, PhD, Junior Researcher at the Laboratory of Fundamental Aspects of Atherosclerosis, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

*Kashtalap Vasily V.*, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University”,

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

*Барбараш Леонид Семенович*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник 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** 0000-0001-6981-9661

the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

*Barbarash Olga L.*, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, 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

*Barbarash Leonid S.*, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Professor of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University”, the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6981-9661

#### Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

#### Author Contribution Statement

*SDYu* – significant 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

*PEA* – significant 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

*KhON* – significant 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

*KVV* – significant 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

*BOL* – significant 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

*BLS* – significant 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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Катапано А., Барбараш О.Л., Ежов М.В., Мешков А.Н., Воевода М.И., Гуревич В.С., Кашталап В.В., Дупляков Д.В., Везикова Н.Н., Садыкова Д.И. Актуальные вопросы работы липидных центров на территории Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 2759. doi:10.15829/1728-8800-2021-2759
2. Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И., Метельская В.А., Жернакова Ю.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А., Бойцов С.А. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации:

результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (4): 62-67. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67

3. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. Lancet. 2004; (364): 937-952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.

4. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А., Осипова И.В., Антропова О.Н., Поздняков Ю.М., Салбиева А.О., Лельчук И.Н., Гусарова Т.А.,

Гомыранова Н.В., Сказин Н.В., Kotseva K. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (6): 2739. doi:10.15829/1728-8800-2020-2739

5. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерёгин С.Я., Зубарева М.Ю., Карпов Р.С., Карпов Ю.А. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, Атеросклероз и Дислипидемии. 2017; 3: 5-22.

6. 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., Tokgozoglu 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 (39): 2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.18.

7. Барбараш О.Л., Федорова Н.В., Седых Д.Ю., Груздева О.В., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Филимонова А.А. Применение ингибиторов PCSK9 на госпитальном этапе лечения

пациентов с острым коронарным синдромом и тяжелыми нарушениями липидного обмена. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (8): 4010. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4010

8. Karpov Y., Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. Cardiovasc Diabetol. 2015; 14: 115. doi:10.1186/s12933-015-0268-2.

9. Цыганкова О.В., Ожиганова Н.В., Кашталап В.В., Байрамова С.С., Латынцева Л.Д. Гипертриглицеридемия – мультидисциплинарная проблема современной медицины. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (4):114-123. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-4-114-123

10. Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Сергиенко И.В., и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российской ассоциации эндокринологов и Национальной исследовательской лиги кардиологической генетики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019; 15(2): 282-288. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-2-282-288

## REFERENCES

1. Boytsov S., Katapano A., Barbarash O., Yezhov M., Meshkov A., Voevoda M., Gurevich V., Kashtalap V., Duplyakov D., Vezikova N., Sadykova D. Actual issues of lipid centers' operation in Russian Federation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021; 20 (1): 2759. (In Russian) doi:10.15829/1728-8800-2021-2759

2. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., Metelskaya V.A., Zhernakova Yu.V., Rotar O.P., Shalnova S.A., Boytsov S.A. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017; 16 (4): 62-67. (In Russian) doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67

3. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. Lancet. 2004; (364): 937-952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.

4. Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Kursakov A.A., Osipova I.V., Antropova O.N., Pozdnyakov Yu.M., Salbieva A.O., Lelchuk I.N., Gusarova T.A., Gomyranova N.V., Skazin N.A., Kotseva K. Secondary prevention in patients with coronary artery disease in Russia and Europe: results from the Russian part of the EUROASPIRE V survey. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (6): 2739 (In Russian) doi:10.15829/1728-8800-2020-2739

5. Yezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Bazhan S.S., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Yeregin S.Ya., Zubareva M.Yu., Karpov R.S., Karpov Yu.A. et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis, Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017; 3: 5-22 (In Russian)

6. 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., Tokgozoglu 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 (39): 2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.18.

7. Barbarash O.L., Fedorova N.V., Sedykh D.Yu., Gruzdeva O.V., Khryachkova O.N., Kashtalap V.V., Filimonova A.A. PCSK9 inhibitors for in-hospital treatment of patients with acute coronary syndrome and severe lipid metabolism disorders. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (8): 4010. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2020-4010

8. Karpov Y., Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. Cardiovasc Diabetol. 2015; 14: 115. doi:10.1186/s12933-015-0268-2.

9. Tsygankova O.V., Ozhiganova N.V., Kashtalap V.V., Bayramova S.S., Lатынцева Л.Д. Hypertriglyceridemia as a multidisciplinary problem of modern medicine. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020; 9 (4): 114-123. (In Russian) doi:10.17802/2306-1278-2020-9-4-114-123

10. Arutyunov G.P., Boytsov S.A., Voyevoda M.I., Gurevich V.S., Drapkina O.M., Kukharchuk V.V., Martynov A.I., Sergiyenko I.V. et al. Correction of Hypertriglyceridemia as the Way to Reduce Residual Risk in Diseases Caused by Atherosclerosis. Conclusion of the Advisory Board of the Russian Society of Cardiology, the Russian Scientific Medical Society of Therapists, the Eurasian Association of Therapists, the Russian National Atherosclerosis Society, the Russian Association of Endocrinologists, and the National League of Cardiac Geneticists. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019; 15 (2): 282-288. (In Russian) doi:10.20996/1819-6446-2019-15-2-282-288

**Для цитирования:** Седых Д.Ю., Павлова Е.А., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Лечение смешанной гипертриглицеридемии в условиях липидного центра (клинический случай). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4): 184-190. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-184-190

**To cite:** Sedykh D.Yu., Pavlova E.A., Hryachkova O.N., Kashtalap V.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Experience of treating patients with mixed hypertriglyceridemia in a lipid center (clinical case). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4): 184-190. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-184-190



УДК 616-056.52

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-191-200

ONLINE

## ЧРЕСКОЖНАЯ НЕИНВАЗИВНАЯ ВЕГЕТАТИВНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТОДА В ПРАКТИКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ВНУТРЕННИМ БОЛЕЗНЯМ

О.М. Драпкина, О.Н. Джигоева, Е.А. Рогожкина, Е.Н. Шварц, А.Р. Киселев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, Российская Федерация, 101990

### Основные положения

- Систематизация и обзор исследований по изучению методов чрескожной неинвазивной вегетативной стимуляции позволят привлечь внимание к актуальности данной темы и необходимости дальнейших крупных рандомизированных клинических испытаний, посвященных лечению заболеваний, в частности ожирения.

### Резюме

В статье приведен обзор ключевых исследований по стимуляции блуждающего нерва. Данный метод влияет на нервные волокна внутренних и наружных нервных сплетений, усиливая парасимпатическое действие. Благодаря такому воздействию в различных экспериментальных и клинических исследованиях достигнут положительный терапевтический эффект в лечении неврологических, кардиологических заболеваний, метаболического синдрома и ожирения. Показано, что стимуляция блуждающего нерва приводит к уменьшению количества приступов эпилепсии, нарушений ритма сердца, прогностически благоприятна для лечения ишемии и реперфузионного повреждения миокарда. В недавних исследованиях изучен воспалительный рефлекс, участвующий в патогенезе ожирения. Роль биоэлектронной стимуляции блуждающего нерва активно исследуется для лечения ожирения и метаболического синдрома.

### Ключевые слова

Стимуляция блуждающего нерва • Нейромодуляция • Хроническая сердечная недостаточность • Нарушения ритма • Ожирение • Метаболический синдром • Воспалительный рефлекс

Поступила в редакцию: 07.07.2022; поступила после доработки: 03.08.2022; принята к печати: 14.09.2022

## PERCUTANEOUS NON-INVASIVE STIMULATION: POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF THE METHOD IN THE PRACTICE OF SPECIALISTS IN INTERNAL DISEASES

O.M. Drapkina, O.N. Dzhioeva, E.A. Rogozhkina, E.N. Shvarts, A.R. Kiselev

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 10, bld. 3, Petroverigsky Ln., Moscow, Russian Federation, 101990

### Highlights

- This review of the studies on methods of transcutaneous non-invasive stimulation highlights the relevance of this topic and the need for further large randomized clinical trials in the treatment of diseases, and obesity in particular.

### Abstract

The article provides an overview of key studies on vagus nerve stimulation. The vagus nerve stimulation method affects the nerve fibers of the internal and external nerve plexuses, enhancing the parasympathetic effect. The positive therapeutic effect has been achieved in various experimental and clinical studies on the treatment of neurological and cardiac diseases, metabolic syndrome, and obesity.

Для корреспонденции: Елизавета Александровна Рогожкина, lizarogozhkina@gmail.com; адрес: Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, Российская Федерация, 101990

Corresponding author: Elizaveta A. Rogozhkina, lizarogozhkina@gmail.com; address: 10, Petroverigsky lane, b. 3, Moscow, Russian Federation, 101990



влияние на психику, действуя в качестве антидепрессанта [8]. Однако имеются ограничения для широкого использования данного метода в связи с необходимостью инвазивной имплантации электрода, что требует анестезии, повышает риски инфекционных осложнений и повреждения нервных волокон.

Кроме того, устройства с клеящими наружными электродами работают лишь в определенном фиксированном положении, мешая повседневной активности пациента.

В дальнейшем для удобства и практичности устройство СБН помещено в компактный портативный девайс с максимальным уменьшением проводных элементов. Установка такого прибора осуществляется неинвазивно на аурикулярную ветвь БН, являющуюся чувствительными окончаниями волокна [9]. Таким образом, стимулируются ветви нерва, проходящие во внешней части слухового прохода, что воздействует на функционирование парасимпатической системы.

В последующие годы исследователи осознали возможность применения СБН не только в лечении эпилепсии и депрессии, а также при других нозологиях. Так, проведен систематический обзор для оценки эффективности стимуляции нервных волокон в терапии тиннитуса. В пяти исследованиях использовали чрескожные методы, в четырех – имплантируемые устройства. В большинстве наблюдений после стимуляции отмечено незначительное уменьшение беспокойства по поводу шума в ушах [10].

В апреле 2021 г. в журнале *Lancet* опубликовано исследование, посвященное изучению потенциальных возможностей стимуляции волокон БН в лечении ишемического инсульта. Выводами наблюдениями стали данные о том, что чрескожная стимуляция потенцирует восстановление тканей головного мозга посредством ингибирования распространяющейся деполяризации и нейровоспаления в острой постинсультной фазе, что улучшает острое ишемическое повреждение у крыс [11].

### Стимуляция блуждающего нерва и сердечно-сосудистые заболевания

Одной из первых в изучении СБН в рамках лечения наджелудочковых нарушений ритма сердца была группа исследователей во главе с М. Ogawa [12]. Эксперимент показал, что у собак с индуцированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдались изменения в активности симпатической и парасимпатической систем: повышение активности звездчатого ганглия на фоне увеличения активности БН.

Y. Zhang и коллеги [13] в своих наблюдениях выявили, что при высокочастотной стимуляции внутренних и наружных нервных волокон сердца уча-

щается индукция фибрилляции предсердий (ФП). В последующие годы S. Stavrakis и соавт. [14] проводили исследование, в котором стимуляция козелка в течение одного часа частотой 20 Гц у больных пароксизмальной ФП повысила эффективный рефрактерный период предсердий, уменьшила длительность индуцированных нарушений ритма на семь минут, увеличила длину цикла ФП на 30 мс. Воздействие осуществлялось на *n.tragus*, проходящий в козелке наружного уха. В качестве плацебо-воздействия использована схожая стимуляция мочки уха. Недавно опубликованное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TREAT AF включало оценку эффективности длительной низкоуровневой стимуляции козелка у пациентов с пароксизмальной формой ФП в течение 6 мес. Результаты показали, что стимуляция ветвей БН существенно снижает бремя ФП ( $p = 0,011$ ) [15]. Таким образом, СБН меняет триггерную и автономную активность предсердий.

Другой важный эффект стимуляции нервных волокон – способность подавлять фибрилляцию желудочков. K. Thunsiqi и соавт. [16] отметили, что 15- и 20-секундная стимуляция ветвей БН увеличивает эффективность дефибрилляции и снижает необходимую энергию для эффективного купирования жизнеугрожающих нарушений ритма.

Также СБН опробована как метод лечения ХСН. Преобладание симпатического влияния и уменьшение тонуса парасимпатической нервной системы служат независимым предиктором высокого риска смертности при сердечной недостаточности [17, 18]. Проведено множество пилотных исследований с малой выборкой и три многоцентровых испытания, ANTHEM-HF, NESTAR-HF и INOVATE-HF, в которые включено 60, 96 и 707 пациентов соответственно.

Исследование ANTHEM-HF, направленное на изучение СБН импульсами тока  $2,0 \pm 0,6$  мА с частотой 10 Гц у лиц с симптоматической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса II/III функционального класса по NYHA [19, 20], подтвердило основной ожидаемый эффект процедуры – улучшение фракции выброса левого желудочка (в среднем на 4,5%) и класса ХСН по NYHA (у 77% пациентов), а также отражало разницу стимуляции правых или левых нервных волокон.

По результатам исследования NESTAR-HF [21], напротив, не обнаружено достоверных различий в группе больных симптомной ХСН, получающих медикаментозную терапию, и реципиентов медикаментозной терапии с электростимуляцией правого *n. vagus* в шейном отделе по данным эхокардиографии, уровню N-концевого пропептида натрийуретического гормона. Стимуляция проведена импульсами тока 1,24 мА в начале и 1,42 мА через 3 мес., частота была постоянной – 20 Гц. Однако зарегистрировано

значимое улучшение качества жизни в группе с использованием СБН по результатам Миннесотского опросника.

Самое крупное из проведенных исследований – INOVATE-HF, конечной точкой которого был летальный исход или прогрессирование сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса III функционального класса по NYHA на фоне полной медикаментозной терапии. Улучшение качества жизни и уменьшение класса сердечной недостаточности по NYHA отмечены в группе лиц со стимуляцией нервных волокон, однако индекс конечного систолического объема не имел статистически значимых различий между двумя группами. На основании критериев сравнения сделано заключение о том, что СБН не снижает смертность и прогрессирование ХСН.

В исследованиях ANTHEM-HF, NESTAR-HF, INOVATE-HF зарегистрированы различия в демографии больных, которые, возможно, могли повлиять на полученные результаты. Также в исследованиях использованы разные технологические платформы, нейронные мишени, СБН, исходные значения частоты сердечных сокращений и их вариабельность, что также потенциально могло изменить результаты.

Низкоуровневая стимуляция ушной ветви БН рассмотрена у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST для лечения ишемии и реперфузионного повреждения. Предыдущие работы авторов показали, что стимуляция нервных волокон может уменьшить размер повреждения миокарда, вызванного ишемией. Для проведения исследования больные инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 12 ч после появления симптомов, получавшие первичное чрескожное коронарное вмешательство, были разделены на группы. Во второй группе электрическую стимуляцию подавали к правому козелку с начала прибытия в палату и продолжали в течение 2 ч после чрескожного коронарного вмешательства или реперфузии. Всех пациентов наблюдали в течение 7 дней. Так, частота реперфузионных аритмий в первые сутки была значительно снижена в группе СБН. Площадь под кривой для креатинкиназы-МВ и миоглобина в течение 72 ч была меньше в группе электрической стимуляции в сравнении с контрольной группой. Сердечная функция, оцененная с помощью N-концевого пропептида натрийуретического гормона, фракции выброса левого желудочка, была заметно улучшена в группе с применением стимуляции вагусных волокон [22].

Также выявлена связь СБН и синдрома обструктивного апноэ сна. В.А. Malow и коллеги [23] заключили, что стимуляция нервных волокон негативно влияет на синдром обструктивного апноэ сна и требует коррекции режима СБН.

### Стимуляция блуждающего нерва и воспалительный рефлекс

В недавних исследованиях установлено влияние роли БН на физиологический механизм воспалительного рефлекса, который задействует чувствительную и двигательную передачу для контроля уровня цитокинов и воспаления. Взаимодействие нервной и иммунной систем происходит через афферентный нейрон БН, который экспрессирует рецепторы цитокинов и других провоспалительных агентов; в это же время иммунные клетки экспрессируют рецепторы воспалительных молекул и синтезируют ацетилхолин [24, 25]. Экспрессия рецепторов интерлейкина 1 бета, фактора некроза опухоли (ФНО) и толл-подобного рецептора 4 на чувствительных нейронах десятой пары способствует восприятию липополисахарида, цитокинов и других провоспалительных агентов и активации передачи информации к ядру одиночного пути [26]. Впоследствии активация передачи информации двигательных волокон стимулирует высвобождение молекул ацетилхолина с противовоспалительным эффектом в периферических органах сердечно-сосудистой, легочной и желудочно-кишечной систем [3]. Связывание ацетилхолина с альфа7-никотиновым рецептором на иммунокомпетентных клетках приводит к передаче хоринергического противовоспалительного сигнала [24].

Работы в данной области показали, что двигательные холинергические волокна дорсального эфферентного ядра БН связаны с катехоламинергическими нейронами селезенки в составе чревного/верхнего брыжеечного ганглиев [27]. Электрическая СБН способствует высвобождению норадреналина в селезенке, связывающегося с бета2-адренорецептором на субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, содержащей холинацетилтрансферазу – фермент, синтезирующий ацетилхолин [28]. Данный процесс повышает уровень ацетилхолина в селезенке, который впоследствии взаимодействует с альфа7-никотиновым рецептором макрофагов, ингибируя продукцию провоспалительных молекул. На уровне альфа7-никотинового рецептора осуществляются подавление транслокации ядерного фактора каппа би, активация JAK2/STAT3, митохондриальная модуляция воспаления и передача сигналов аденилатциклазы 6 [29–31]. Это опосредует ингибирование синтеза ФНО и других провоспалительных агентов при различных воспалениях. Результаты данных исследований позволили понять механизмы воспалительной регуляции и опосредовали дальнейшие работы.

Так, пациентам с ревматоидным артритом в терапию были добавлены короткие СБН от одного до четырех раз в день, что значительно облегчило тяжесть заболевания в двух группах. Первая группа

состояла из 7 пациентов с ранней стадией заболевания, не ответивших на терапию метотрексатом и ранее не получавших антагонистов ФНО. Во второй группе находились больные, не ответившие на терапию метотрексатом и еще минимум на два других метода лечения – антитела против ФНО, рецептора интерлейкина-6, CD20 и/или терапия ингибиторами костимуляции Т-лимфоцитов. Терапевтическая эффективность электрической СБН была связана со значительным снижением продукции ФНО [32]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании электрическая стимуляция блуждающих волокон (по одной минуте в день или четыре раза в день в течение 12 недель) с помощью имплантированного миниатюрного девайса удовлетворительно переносилась и обладала значительной эффективностью в снижении показателей заболевания у 50% лиц с полирезистентным заболеванием [33]. У большей части пациентов с болезнью Крона от легкой до активной формы СБН вызывала ремиссию патологии через 6 мес. Кроме того, улучшались лабораторные показатели, отражавшие активность заболевания: снижался С-реактивный белок и/или фекальный кальпротектин [34]. При этом электрическая СБН влияет не только на воспаление, но и метаболические нарушения.

### Стимуляция блуждающего нерва и ожирение

Блуждающий нерв функционирует как основной канал связи между мозгом и периферией и регулирует пищевое поведение и обмен веществ. Существует связь между измененной чувствительной и двигательной активностью БН и нарушением метаболической и иммунной регуляции при ожирении и метаболическом синдроме. Чувствительные нервные волокна в желудочно-кишечном тракте и портальной системе печени участвуют в передаче сигналов об изменении уровня регуляторных молекул холецистокинина, лептина, липидов, инсулина и глюкозы в головной мозг [3].

Холецистокинин и лептин индуцируют активность чувствительных волокон БН и в значительной степени контролируют насыщение и регулируют пищевое поведение [35]. Холецистокинин высвобождается в ответ на накопление липидов в кишечнике, активируя афферентную передачу сигналов и последующий выход эфферентного БН в печень, что подавляет печеночный глюконеогенез. Имеются экспериментальные доказательства нарушения вагусной чувствительной передачи сигналов при ожирении [36].

Питание с высоким содержанием жиров способствует резистентности к лептину в афферентных нейронах БН, вызывая фосфорилирование супрессора передачи сигналов цитокинов 3, ингибитора преобразователя сигналов и активатора транскрип-

ции 3 – критического этапа внутриклеточной передачи сигналов, опосредованной рецептором лептина [37]. Активация чувствительной передачи сигналов под влиянием глюкозы ослабляется, что характерно для сахарного диабета 2-го типа. Использование цервикальной электрической СБН значительно снижает количество потребляемой пищи, массу тела и процент эпидидимального жира, уменьшает выработку лептина в сыворотке крови животных с ожирением по сравнению с имитированной стимуляцией. Последние разработки в сфере биоэлектроники включали безбатарейное устройство, которое синхронизируется с желудочной перистальтикой и стимулирует передачу сигналов через чувствительные волокна БН [38], что приводит к существенной устойчивой потере веса у животных.

Недавнее исследование показало роль вагального рефлекса при поддиафрагмальной стимуляции ветвей БН у животных с ожирением. Стимуляция в течение месяца подавляла потребление пищи и приводила к снижению массы тела. Одновременно уменьшалась симпатическая активность, увеличивалось влияние парасимпатки, что подтверждал анализ вариабельности сердечного ритма, также повышался уровень панкреатического полипептида – суррогатного маркера эфферентной холинергической активности вагусных волокон [39].

Группа ученых под руководством В. Samniang доказали эффективность постоянной стимуляции шейных ветвей БН с помощью имплантированного электрода и биоэлектронного интерфейса в течение 12 нед. у крыс с ожирением, вызванным избыточным употреблением жиров, и метаболическим синдромом [40]. В сравнении с группой, включавшей имитацию стимуляции, у исследуемых значительно уменьшались отложение висцерального жира, уровень инсулина в плазме и инсулинорезистентность, общий холестерин и триглицериды, снижалось артериальное давление и улучшалась митохондриальная функция. Кроме того, СБН снижала выработку системного уровня ФНО и повышала уровень адипонектина.

Неинвазивная стимуляция аурикулярной ветви БН так же, как и инвазивный метод, приводит к значительному снижению общего веса и содержания висцеральной жировой ткани у крыс с ожирением. В дополнение к биоэлектронным генерируемым устройствам методы альтернативной медицины, такие как медитация, гипноз, акупунктура и биологическая обратная связь, меняют вегетативную регуляцию в сторону увеличения активности БН и подавления воспаления [41].

Иглоукальвание используют в качестве альтернативного подхода к лечению ожирения, а медитации, йоги и другие психофизические практики связаны с благоприятным профилем кардиометаболического риска, включая более низкие уровни

индекса массы тела, триглицеридов и глюкозы, а также пониженную частоту метаболического синдрома [42].

Для оценки влияния СБН на когнитивную обработку пищи проведено наблюдение с включением 21 человека. Участникам представили фотографии еды и попросили оценить, насколько им понравилась эта еда. Перед началом наблюдения испытуемые получали часовую фиктивную или истинную чрескожную стимуляцию. Обнаружена значительная активация в областях афферентного пути БН, включая ствол мозга, таламус, височный полюс, миндалевидное тело, островок и гиппокамп. Это демонстрирует влияние СБН на обработку изображения пищи. Данное наблюдение подтверждает необходимость дальнейших исследований, посвященных оценке возможностей лечения ожирения посредством стимуляции нервных волокон [43].

### Заключение

Метод СБН, ранее созданный исключительно для лечения пациентов с эпилепсией, в настоящее время используют все шире, в том числе в раз-

личных областях медицины. Поскольку в основе многих заболеваний лежит дисбаланс симпатических влияний и парасимпатической части нервной системы, стимуляция нервных волокон позволяет глубже изучить патогенез ряда патологий и понять их взаимосвязь. В настоящее время метод стимуляции волокон БН активно исследуют в лечении ожирения. Для определения когорты пациентов, подходящих для стимуляции, типа и длительности процедуры необходимы дополнительные исследования.

### Конфликт интересов

О.М. Драпкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Н. Джиоева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Рогожкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Н. Шварц заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Киселев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Драпкина Оксана Михайловна*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4453-8430

*Джиоева Ольга Николаевна*, доктор медицинских наук старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5384-3795

*Рогожкина Елизавета Александровна*, клинический ординатор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8993-7892

*Шварц Елена Николаевна*, лаборант-исследователь отдела координации фундаментальной научной деятельности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8638-7327

*Киселев Антон Робертович*, доктор медицинских наук руководитель отдела координации фундаментальной научной деятельности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3967-3950

### Author Information Form

*Drapkina Oksana M.*, Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4453-8430

*Dzhioeva Olga N.*, PhD, Senior Researcher at the Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5384-3795

*Rogozhkina Elizaveta A.*, Medical Resident at the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8993-7892

*Shvarts Elena N.*, Research Assistant at the Department of Fundamental Scientific Coordination, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8638-7327

*Kiselev Anton R.*, PhD, Head of the Department of Fundamental Scientific Coordination, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3967-3950

## Вклад авторов в статью

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

*ДОН* – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

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

## Author Contribution Statement

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

*DON* – contribution to the concept of the study, data analysis, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V.A. Pavlov, H. Wang, C.J. Czura, S.G. Friedman, K.J. Tracey. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Molecular Medicine*, 9 (2003), pp. 125-134.
2. V.A. Pavlov, K.J. Tracey. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2012; 8(12):743-54. doi: 10.1038/nrendo.2012.189.
3. Арешкина И.Г., Дмитриенко Д.В., Шнайдер Н.А., Народова Е.А. Эффективность и безопасность стимуляции блуждающего нерва у пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11(1): 27-36. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.27-36
4. Kuba R., Brazdil M., Kalina M., Prochazka T., Hovorka J., Nezadal T., Hadac J., Brozová K., Sebronová V., Komárek V., Marusic P., Oslejsková H., Zárubová J., Rektor I. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure*. 2009;18(4):269-74. doi: 10.1016/j.seizure.2008.10.012.
5. Shahwan A., Bailey C., Maxiner W., Harvey A.S. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia*. 2009;50(5):1220-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01940.x.
6. Naritoku D. K., Terry W. J., Helfert R. W. Regional induction of fosimmunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res*. 1995;22(1):53-62. doi: 10.1016/0920-1211(95)00035-9.
7. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 1990;31 Suppl 2:S1-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05843.x.
8. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE: Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2000;42(2-3):203-10. doi: 10.1016/s0920-1211(00)00181-9.
9. Burger, A. M., Van der Does, W., Thayer, J. F., Brosschot, J. F., Verkuil, B. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces spontaneous but not induced negative thought intrusions in high worriers. *Biol. Psychol*. 2019;142:80-89. doi: 10.1016/j.biopsycho.2019.01.014.
10. Stegeman I., Velde H.M., Robe P.A.J.T., Stokroos R.J., Smit A.L. Tinnitus treatment by vagus nerve stimulation: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247221. doi: 10.1371/journal.pone.0247221.
11. Van der Meij A., Wermer M.J.H. Vagus nerve stimulation: a potential new treatment for ischaemic stroke. *Lancet*. 2021;397(10284):1520-1521. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00667-X.
12. Tan A.Y., Zhou S., Ogawa M., Song J., Chu M., Li H., Fishbein M.C., Lin S.F., Chen L.S., Chen P.S. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation*. 2008;118(9):916-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776203.
13. Zhang Y., Scherlag B.J., Lu Z., Niu G.D., Yamanashi W.S., Hogan C., Fields J., Ghias M., Lazzara R., Jackman W.M., Po S. Comparison of atrial fibrillation inducibility by electrical stimulation of either the extrinsic or the intrinsic autonomic nervous systems. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 2009;24(1):5-10. doi: 10.1007/s10840-008-9297-z.
14. Zhou Q., Hou Y., Yang S. A Meta- Analysis of the Comparative Efficacy of Ablation for Atrial Fibrillation with and without Ablation of the Ganglionated Plexi. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(12):1687-94. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03220.x.
15. Stavrakis S., Stoner J.A., Humphrey M.B., Morris L., Filiberti A., Reynolds J.C., Elkholey K., Javed I., Twidale N., Riha P., Varahan S., Scherlag B.J., Jackman W.M., Dasari T.W., Po S.S. TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): A Randomized Clinical Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(3):282-291. doi: 10.1016/j.jacep.2019.11.008. ...
16. Thunsiri K., Shinlapawittayatorn K., Chinda K., Palee S., Surinkaew S., Chattipakorn S.C., KenKnight B.H., Chattipakorn N. Application of vagus nerve stimulation from the onset of ventricular fibrillation to post-shock period improves defibrillation efficacy. *International journal of cardiology*. 2014;176(3):1030-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.302.
17. Lechat P., Hulot J.S., Escolano S., Mallet A., Leizorovicz A., Werhlen-Grandjean M., Pochmalicki G., Dargie H. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428-33. doi: 10.1161/01.cir.103.10.1428. PMID: 11245648.
18. Schwartz P.J., De Ferrari G.M., Sanzo A., Landolina M., Rordorf R., Raineri C., Campana C., Revera M., Ajmone-Marsan N., Tavazzi L., Otero A. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):884-91. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.016.
19. Premchand R.K., Sharma K., Mittal S., Monteiro R., Dixit S., Libbus I., DiCarlo L.A., Ardell J.L., Rector T.S., Amurthur B, KenKnight BH, Anand IS. Extended follow-up of patients with heart failure receiving autonomic regulation therapy in the ANTHEM-HF study. *Journal of cardiac failure*. 2016;22(8):639-42. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.11.002.

20. Zannad F., De Ferrari G.M., Tuinenburg A.E., Wright D., Brugada J., Butter C., Klein H., Stolen C., Meyer S., Stein K.M., Ramuzat A., Schubert B., Daum D., Neuzil P., Botman C., Castel M.A., D'Onofrio A., Solomon S.D., Wold N., Ruble S.B.. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015;36(7):425-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehu345.
21. Gold M.R., Van Veldhuisen D.J., Hauptman P.J., Borggrefe M., Kubo S.H., Lieberman R.A., Milasinovic G., Berman B.J., Djordjevic S., Neelagaru S., Schwartz P.J., Starling R.C., Mann D.L. Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure: the INOVATE-HF trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016; 12;68(2):149-58. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.525.
22. Yu L., Huang B., Po S.S., Tan T., Wang M., Zhou L., Meng G., Yuan S., Zhou X., Li X., Wang Z., Wang S., Jiang H. Low-Level Tragus Stimulation for the Treatment of Ischemia and Reperfusion Injury in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Proof-of-Concept Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(15):1511-1520. doi: 10.1016/j.jcin.2017.04.036
23. Malow B.A., Edwards J., Marzec M., Sagher O., Fromes G. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep A pilot study. *Neurology.* 2000;55(10):1450-4. doi: 10.1212/wnl.55.10.1450.
24. Olofsson P.S., Metz C.N., Pavlov V.A.. The Neuroimmune Communicatome in Inflammation. In Cavaillon J., Singer M. (Eds.), *Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic.* NewYork: Wiley; 2017. p. 1485-1516.
25. Terrando N., Pavlov V.A.. Editorial: Neuro-Immune Interactions in Inflammation and Autoimmunity. *Front Immunol.* 20186;9:772. doi: 10.3389/fimmu.2018.00772.
26. Zanos T.P., Silverman H.A., Levy T., Tsaava T., Battinelli E., Lorrain P.W., Ashe J.M., Chavan S.S., Tracey K.J., Bouton C.E.. Identification of cytokine-specific sensory neural signals by decoding murine vagus nerve activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(21): E4843-e4852. doi: 10.1073/pnas.1719083115.
27. Kressel A.M., Tsaava T., Levine Y.A., Chang E.H., Addorisio M.E., Chang Q., Burbach B.J., Carnevale D., Lembo G., Zador A.M., Andersson U., Pavlov V.A., Chavan S.S., Tracey K.J. Identification of a brainstem locus that inhibits tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(47):29803-29810. doi: 10.1073/pnas.2008213117.
28. Rosas-Ballina M., Olofsson P.S., Ochani M., Valdés-Ferrer S.I., Levine Y.A., Reardon C., Tusche M.W., Pavlov V.A., Andersson U., Chavan S., Mak T.W., Tracey K.J. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science.* 2011;334(6052):98-101. doi: 10.1126/science.1209985.
29. Parrish W.R., Rosas-Ballina M., Gallowitsch-Puerta M., Ochani M., Ochani K., Yang L.H., Hudson L., Lin X., Patel N., Johnson S.M., Chavan S., Goldstein R.S., Czura C.J., Miller E.J., Al-Abed Y., Tracey K.J., Pavlov V.A. Modulation of TNF release by choline requires alpha7 subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling. *Mol Med.* 2008;14(9-10):567-74. doi: 10.2119/2008-00079.Parrish..
30. Lu B., Kwan K., Levine Y.A., Olofsson P.S., Yang H., Li J., Joshi S., Wang H., Andersson U., Chavan S.S., Tracey K.J.  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor signaling inhibit inflammasome activation by preventing mitochondrial DNA release. *Mol Med.* 2014;20(1):350-8. doi: 10.2119/molmed.2013.00117.
31. L. Tarnawski L., Reardon C., Caravaca A.S., Rosas-Ballina M., Tusche M.W., Drake A.R., Hudson L.K., Hanes W.M., Li J.H., Parrish W.R., Ojamaa K., Al-Abed Y., Faltys M., Pavlov V.A., Andersson U., Chavan S.S., Levine Y.A., Mak T.W., Tracey K.J., Olofsson P.S. Adenylyl Cyclase 6 Mediates Inhibition of TNF in the Inflammatory Reflex. *Frontiers in Immunology.* 2018;9:2648doi: 10.3389/fimmu.2018.02648
32. Koopman F.A., Chavan S.S., Miljko S., Grazio S., Sokolovic S., Schuurman P.R., Mehta A.D., Levine Y.A., Faltys M., Zitnik R., Tracey K.J., Tak P.P. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(29):8284-9. doi: 10.1073/pnas.1605635113.
33. Genovese M.C., Gaylis N.B., Sikes D., Kivitz A., Horowitz D., Peterfy C., Glass E.V., Levine Y.A., Chernoff D.. Safety and efficacy of neurostimulation with a miniaturised vagus nerve stimulation device in patients with multidrug-refractory rheumatoid arthritis: a two-stage multicentre, randomised pilot study. *The Lancet Rheumatology.* 2020; 2(9):e527-e538. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30172-7
34. Bonaz B., Sinniger V., Hoffmann D., Clarençon D., Mathieu N., Dantzer C., Vercueil L., Picq C., Trocmé C., Faure P., Cracowski J.L., Pellissier S. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(6):948-53. doi: 10.1111/nmo.12792.
35. Owyang C., Heldsinger A. Vagal control of satiety and hormonal regulation of appetite. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(4):338-48. doi: 10.5056/jnm.2011.17.4.338.
36. Wang P.Y., Caspi L., Lam C.K., Chari M., Li X., Light P.E., Gutierrez-Juarez R., Ang M., Schwartz G.J., Lam T.K.. Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production. *Nature.* 2008;452(7190):1012-6. doi: 10.1038/nature06852.
37. de Lartigue G., Barbier de la Serre C., Espero E., Lee J., Raybould H.E. Diet-induced obesity leads to the development of leptin resistance in vagal afferent neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(1):E187-95. doi: 10.1152/ajpendo.00056.2011.
38. Yao G., Kang L., Li J., Long Y., Wei H., Ferreira C.A., Jeffery J.J., Lin Y., Cai W., Wang X. Effective weight control via an implanted self-powered vagus nerve stimulation device. *Nat Commun.* 2018;9(1):5349. doi: 10.1038/s41467-018-07764-z.
39. Dai F., Yin J., Chen J.D.Z.. Effects and Mechanisms of Vagal Nerve Stimulation on Body Weight in Diet-Induced Obese Rats. *Obes Surg.* 2020;30(3):948-956. doi: 10.1007/s11695-019-04365-7.
40. Samniang B., Shinlapawittayatorn K., Chunchai T., Pongkan W., Kumfu S., Chattipakorn S.C., KenKnight B.H., Chattipakorn N. Vagus Nerve Stimulation Improves Cardiac Function by Preventing Mitochondrial Dysfunction in Obese-Insulin Resistant Rats. *Sci Rep.* 2016;6:19749. doi: 10.1038/srep19749.
41. Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol.* 2017;8:1452. doi: 10.3389/fimmu.2017.01452.
42. Zhang K., Zhou S., Wang C., Xu H., Zhang L. Acupuncture on Obesity: Clinical Evidence and Possible Neuroendocrine Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:6409389. doi: 10.1155/2018/6409389.
43. Alicart H., Heldmann M., Göttlich M., Obst M.A., Tittgemeyer M., Münte T.F. Modulation of visual processing of food by transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS). *Brain Imaging Behav.* 2021;15(4):1886-1897. doi: 10.1007/s11682-020-00382-8.

## REFERENCES

1. V.A. Pavlov, H. Wang, C.J. Czura, S.G. Friedman, K.J. Tracey. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Molecular Medicine,* 9 (2003), pp. 125-134.
2. V.A. Pavlov, K.J. Tracey. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. *Nature*

- Reviews. *Endocrinology*. 2012; 8(12):743-54. doi: 10.1038/nrendo.2012.189.
3. Areshkina I.G. 1, Dmitrenko D.V. 1, Shnayder N.A. 2, Narodova E.A. Efficacy and safety of vagal nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019; 11(1): 27-36. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.27-36 (In Russian)
  4. Kuba R., Brazdil M., Kalina M., Prochazka T., Hovorka J., Nezadal T., Hadac J., Brozová K., Sebronová V., Komárek V., Marusic P., Oslejsková H., Zárubová J., Rektor I. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure*. 2009;18(4):269-74. doi: 10.1016/j.seizure.2008.10.012.
  5. Shahwan A., Bailey C., Maxiner W., Harvey A.S. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia*. 2009;50(5):1220-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01940.x.
  6. Naritoku D. K., Terry W. J., Helfert R. W. Regional induction of fosimmunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res*. 1995;22(1):53-62. doi: 10.1016/0920-1211(95)00035-9.
  7. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 1990;31 Suppl 2:S1-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05843.x.
  8. Elger G., Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE: Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2000;42(2-3):203-10. doi: 10.1016/s0920-1211(00)00181-9.
  9. Burger, A. M., Van der Does, W., Thayer, J. F., Brosschot, J. F., Verkuil, B. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces spontaneous but not induced negative thought intrusions in high worriers. *Biol. Psychol*. 2019;142:80-89. doi: 10.1016/j.biopsycho.2019.01.014.
  10. Stegeman I., Velde H.M., Robe P.A.J.T., Stokroos R.J., Smit A.L. Tinnitus treatment by vagus nerve stimulation: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247221. doi: 10.1371/journal.pone.0247221.
  11. Van der Meij A., Wermer M.J.H. Vagus nerve stimulation: a potential new treatment for ischaemic stroke. *Lancet*. 2021;397(10284):1520-1521. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00667-X.
  12. Tan A.Y., Zhou S., Ogawa M., Song J., Chu M., Li H., Fishbein M.C., Lin S.F., Chen L.S., Chen P.S. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation*. 2008;118(9):916-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776203.
  13. Zhang Y., Scherlag B.J., Lu Z., Niu G.D., Yamanashi W.S., Hogan C., Fields J., Ghias M., Lazzara R., Jackman W.M., Po S. Comparison of atrial fibrillation inducibility by electrical stimulation of either the extrinsic or the intrinsic autonomic nervous systems. *Journal of interventional cardiac electrophysiology*. 2009;24(1):5-10. doi: 10.1007/s10840-008-9297-z.
  14. Zhou Q., Hou Y., Yang S. A Meta- Analysis of the Comparative Efficacy of Ablation for Atrial Fibrillation with and without Ablation of the Ganglionated Plexi. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(12):1687-94. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03220.x.
  15. Stavrakis S., Stoner J.A., Humphrey M.B., Morris L., Filiberti A., Reynolds J.C., Elkholey K., Javed I., Twidale N., Riha P., Varahan S., Scherlag B.J., Jackman W.M., Dasari T.W., Po S.S. TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): A Randomized Clinical Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(3):282-291. doi: 10.1016/j.jacep.2019.11.008. .
  16. Thunsiri K., Shinlapawittayatorn K., Chinda K., Palee S., Surinkaew S., Chattipakorn S.C., KenKnight B.H., Chattipakorn N. Application of vagus nerve stimulation from the onset of ventricular fibrillation to post-shock period improves defibrillation efficacy. *International journal of cardiology*. 2014;176(3):1030-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.302.
  17. Lechat P., Hulot J.S., Escolano S., Mallet A., Leizorovicz A., Werhlen-Grandjean M., Pochmalicki G., Dargie H. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428-33. doi: 10.1161/01.cir.103.10.1428. PMID: 11245648.
  18. Schwartz P.J., De Ferrari G.M., Sanzo A., Landolina M., Rordorf R., Raineri C., Campana C., Revera M., Ajmone-Marsan N., Tavazzi L., Odero A. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):884-91. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.016.
  19. Premchand R.K., Sharma K., Mittal S., Monteiro R., Dixit S., Libbus I., DiCarlo L.A., Ardell J.L., Rector T.S., Amurthur B, KenKnight BH, Anand IS. Extended follow-up of patients with heart failure receiving autonomic regulation therapy in the ANTHEM-HF study. *Journal of cardiac failure*. 2016;22(8):639-42. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.11.002.
  20. Zannad F., De Ferrari G.M., Tuinenburg A.E., Wright D., Brugada J., Butter C., Klein H., Stolen C., Meyer S., Stein K.M., Ramuzat A., Schubert B., Daum D., Neuzil P., Botman C., Castel M.A., D'Onofrio A., Solomon S.D., Wold N., Ruble S.B. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(7):425-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehu345.
  21. Gold M.R., Van Veldhuisen D.J., Hauptman P.J., Borggreffe M., Kubo S.H., Lieberman R.A., Milasinovic G., Berman B.J., Djordjevic S., Neelagaru S., Schwartz P.J., Starling R.C., Mann D.L. Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure: the INOVATE-HF trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 12;68(2):149-58. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.525.
  22. Yu L., Huang B., Po S.S., Tan T., Wang M., Zhou L., Meng G., Yuan S., Zhou X., Li X., Wang Z., Wang S., Jiang H. Low-Level Tragus Stimulation for the Treatment of Ischemia and Reperfusion Injury in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Proof-of-Concept Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(15):1511-1520. doi: 10.1016/j.jcin.2017.04.036
  23. Malow B.A., Edwards J., Marzec M., Sagher O., Fromes G. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep A pilot study. *Neurology*. 2000;55(10):1450-4. doi: 10.1212/wnl.55.10.1450.
  24. Olofsson P.S., Metz C.N., Pavlov V.A.. The Neuroimmune Communicatome in Inflammation. In Cavillon J., Singer M. (Eds.), *Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic*. NewYork: Wiley; 2017. p. 1485-1516.
  25. Terrando N., Pavlov V.A.. Editorial: Neuro-Immune Interactions in Inflammation and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2018;9:772. doi: 10.3389/fimmu.2018.00772.
  26. Zanos T.P., Silverman H.A., Levy T., Tsaava T., Battinelli E., Lorraine P.W., Ashe J.M., Chavan S.S., Tracey K.J., Bouton C.E.. Identification of cytokine-specific sensory neural signals by decoding murine vagus nerve activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(21): E4843-e4852. doi: 10.1073/pnas.1719083115.
  27. Kressel A.M., Tsaava T., Levine Y.A., Chang E.H., Addorisio M.E., Chang Q., Burbach B.J., Carnevale D., Lembo G., Zador A.M., Andersson U., Pavlov V.A., Chavan S.S., Tracey K.J. Identification of a brainstem locus that inhibits tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(47):29803-29810. doi: 10.1073/pnas.2008213117.
  28. Rosas-Ballina M., Olofsson P.S., Ochani M., Valdés-Ferrer S.I., Levine Y.A., Reardon C., Tusche M.W., Pavlov V.A., Andersson U., Chavan S., Mak T.W., Tracey K.J. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science*. 2011;334(6052):98-101. doi: 10.1126/science.1209985.
  29. Parrish W.R., Rosas-Ballina M., Gallowitsch-Puerta M., Ochani M., Ochani K., Yang L.H., Hudson L., Lin X., Patel N.,

- Johnson S.M., Chavan S., Goldstein R.S., Czura C.J., Miller E.J., Al-Abed Y., Tracey K.J., Pavlov V.A. Modulation of TNF release by choline requires alpha7 subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling. *Mol Med.* 2008;14(9-10):567-74. doi: 10.2119/2008-00079.Parrish.
30. Lu B., Kwan K., Levine Y.A., Olofsson P.S., Yang H., Li J., Joshi S., Wang H., Andersson U., Chavan S.S., Tracey K.J.  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor signaling inhibit inflammasome activation by preventing mitochondrial DNA release. *Mol Med.* 2014;20(1):350-8. doi: 10.2119/molmed.2013.00117.
31. L. Tarnawski L., Reardon C., Caravaca A.S., Rosas-Ballina M., Tusche M.W., Drake A.R., Hudson L.K., Hanes W.M., Li J.H., Parrish W.R., Ojamaa K., Al-Abed Y., Faltys M., Pavlov V.A., Andersson U., Chavan S.S., Levine Y.A., Mak T.W., Tracey K.J., Olofsson P.S. Adenylyl Cyclase 6 Mediates Inhibition of TNF in the Inflammatory Reflex. *Frontiers in Immunology.* 2018;9:2648doi: 10.3389/fimmu.2018.02648
32. Koopman F.A., Chavan S.S., Miljko S., Grazio S., Sokolovic S., Schuurman P.R., Mehta A.D., Levine Y.A., Faltys M., Zitnik R., Tracey K.J., Tak P.P. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(29):8284-9. doi: 10.1073/pnas.1605635113.
33. Genovese M.C., Gaylis N.B., Sikes D., Kivitz A, Horowitz D., Peterfy C., Glass E.V., Levine Y.A., Chernoff D. Safety and efficacy of neurostimulation with a miniaturised vagus nerve stimulation device in patients with multidrug-refractory rheumatoid arthritis: a two-stage multicentre, randomised pilot study. *The Lancet Rheumatology.* 2020; 2(9):e527-e538. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30172-7
34. Bonaz B., Sinniger V., Hoffmann D., Clarençon D., Mathieu N., Dantzer C., Vercueil L., Picq C., Trocmé C., Faure P., Cracowski J.L., Pellissier S. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(6):948-53. doi: 10.1111/nmo.12792.
35. Owyang C., Heldsinger A. Vagal control of satiety and hormonal regulation of appetite. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(4):338-48. doi: 10.5056/jnm.2011.17.4.338.
36. Wang P.Y., Caspi L., Lam C.K., Chari M., Li X., Light P.E., Gutierrez-Juarez R., Ang M., Schwartz G.J., Lam T.K.. Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production. *Nature.* 2008;452(7190):1012-6. doi: 10.1038/nature06852.
37. de Lartigue G., Barbier de la Serre C., Espero E., Lee J., Raybould H.E. Diet-induced obesity leads to the development of leptin resistance in vagal afferent neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(1):E187-95. doi: 10.1152/ajpendo.00056.2011.
38. Yao G., Kang L., Li J., Long Y., Wei H., Ferreira C.A., Jeffery J.J., Lin Y., Cai W., Wang X. Effective weight control via an implanted self-powered vagus nerve stimulation device. *Nat Commun.* 2018;9(1):5349. doi: 10.1038/s41467-018-07764-z.
39. Dai F., Yin J., Chen J.D.Z.. Effects and Mechanisms of Vagal Nerve Stimulation on Body Weight in Diet-Induced Obese Rats. *Obes Surg.* 2020;30(3):948-956. doi: 10.1007/s11695-019-04365-7.
40. Samniang B., Shinlapawittayatorn K., Chunchai T., Pongkan W., Kumfu S., Chattipakorn S.C., KenKnight B.H., Chattipakorn N. Vagus Nerve Stimulation Improves Cardiac Function by Preventing Mitochondrial Dysfunction in Obese-Insulin Resistant Rats. *Sci Rep.* 2016;6:19749. doi: 10.1038/srep19749.
41. Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol.* 2017;8:1452. doi: 10.3389/fimmu.2017.01452.
42. Zhang K., Zhou S., Wang C., Xu H., Zhang L. Acupuncture on Obesity: Clinical Evidence and Possible Neuroendocrine Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:6409389. doi: 10.1155/2018/6409389.
43. Alicart H., Heldmann M., Göttlich M., Obst M.A., Tittgemeyer M., Münte T.F. Modulation of visual processing of food by transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS). *Brain Imaging Behav.* 2021;15(4):1886-1897. doi: 10.1007/s11682-020-00382-8.

**Для цитирования:** Драпкина О.М., Джисоева О.Н., Рогожкина Е.А., Шварц Е.Н., Киселев А.Р. Чрескожная неинвазивная вегетативная стимуляция: возможности и перспективы метода в практике специалистов по внутренним болезням. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(4): 191-200. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-191-200

**To cite:** Drapkina O.M., Dzhoieva O.N., Rogozhkina E.A., Shvarts E.N., Kiselev A.R. Percutaneous non-invasive stimulation: possibilities and prospects of the method in the practice of specialists in internal diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4): 191-200. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-191-200

## 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. Тепляков<sup>1</sup>, С.Н. Шилов<sup>2</sup>, И.В. Яковлева<sup>2</sup>, А.А. Попова<sup>2</sup>, Е.Н. Березикова<sup>2</sup>,  
Е.В. Гракова<sup>1</sup>, А.В. Молоков<sup>2</sup>, М.Н. Неупокоева<sup>2</sup>, В.В. Кобец<sup>3</sup>,  
К.В. Копьева<sup>1</sup>, О.В. Гармаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634009; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; <sup>3</sup>Государственное 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/м<sup>2</sup>) или нижние (СНA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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](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](http://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](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](http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaja_farmaceuticheskaja_promyshlennost_2011-07-18.html). (accessed 23.06.2013) (In Russ.)]

